

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**E.A.P DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**Estudio del virus HTLV-I asociado a enfermedades  
parasitarias:**

estrongyloidiosis, leishmaniosis y tripanosomiosis en pacientes  
del Instituto de Medicina Tropical "Daniel A. Carrión" UNMSM

**TESIS**

para optar el título profesional de Biólogo

**AUTORA**

Kathia Mariela Tarqui Terrones

**ASESORA**

Egma M. Mayta Huatuco

**Lima – Perú**

**2008**

Dedico este trabajo a mi familia,  
A mi madre: Luz,  
Mi hermano Jonathan  
mis abuelos: Juan y Nina  
y a Héctor, mi mejor amigo.

## **Agradecimientos**

La realización de este trabajo se debe al gran apoyo de la profesora Egma Mayta, asesora de mi tesis, durante toda la elaboración del proyecto.

Agradezco también el apoyo brindado por la Dra. Hilda Solís, co-asesora del proyecto, la cual me abrió las puertas del laboratorio de Serología y Bioquímica Parasitaria en el Instituto de Medicina Tropical donde realicé parte de la tesis.

A la profesora Yrma Espinoza y al profesor Victor Zorrilla quienes me facilitaron material biológico de sus laboratorios en el Instituto de Medicina Tropical D.A.C-UNMSM.

A los profesores Pedro Castellanos, Margarita Velásquez y Rosa Martínez, por sus recomendaciones durante la redacción del presente trabajo.

Al profesor Mauro Mariano, por todas sus recomendaciones durante el desarrollo de la tesis.

Al Fondo de promoción de trabajos de tesis del Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y a la facultad de Ciencias Biológicas quienes brindaron el financiamiento para llevar a cabo este proyecto.

A Fanny Valverde, Paola Berríos y Luis Alberto Nuñez quienes me ayudaron en la realización de la parte experimental del proyecto así como también a Héctor Aponte en el análisis de datos, los cuales me sirvieron para culminar satisfactoriamente este proyecto.

Muchas Gracias, por su apoyo, enseñanza y valiosos consejos brindados.

## RESUMEN

En el Perú se encuentran áreas de alta prevalencia para el virus linfotrópico humano de células T (HTLV). Son pocas las investigaciones realizadas del virus asociado a parásitos en el país por lo que es importante ampliar su conocimiento. Se realizó un estudio sobre la seroprevalencia del virus HTLV I/II en pacientes con diagnóstico clínico y/o serológico de Estrongyloidosis, Leishmaniosis y Tripanosomiosis con la finalidad de conocer la relación de coinfección entre el virus HTLV I/II y las enfermedades parasitarias mencionadas. Se analizaron 119 muestras de suero, de las cuales 26 correspondieron a pacientes con diagnóstico de Estrongyloidosis, 17 con Leishmaniosis y 76 con Tripanosomiosis respectivamente. Datos demográficos y factores de riesgo que condicionan la asociación virus-parásito fueron recopilados a través de fichas clínico-epidemiológicas de pacientes atendidos en el Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrión” UNMSM. El diagnóstico de la infección para el virus HTLV-I/II fue evaluado en dos etapas, utilizando pruebas serológicas que detectan indirectamente la presencia de anticuerpos contra el virus HTLV-I/II. En la primera etapa de tamizaje se empleo la técnica serológica de ELISA HTLV-I/II Vironostika, empleándose como prueba confirmatoria la técnica de Inmunoblot INNOLIA<sup>TM</sup> Innogenetics. Los resultados obtenidos fueron analizados por el paquete estadístico SPSS 12.0 con el test de ANOVA. En las 17 muestras correspondientes a Leishmaniosis no se encontró coinfección viral con HTLV-I/II. Asimismo en las muestras de pacientes con diagnóstico de Estrongyloidosis se encontró una frecuencia de coinfección de 6.25% (1/16) en los individuos con parasitosis positiva siendo el rango de edad para la infección de 21 a 30 años y la procedencia el departamento de Junín.

En el tercer grupo correspondiente a los individuos con Tripanosomiosis se determinó 4.35% (2/46) de coinfección con el virus HTLV-I en los pacientes con parasitosis positiva, el rango de edad para esta coinfección fue de 31 a 40 años siendo procedentes del departamento de Lima. La frecuencia de infección del virus HTLV-I en la población total fue de 2.52% (3/119). En las muestras analizadas no se encontró un soporte estadístico para la coinfección virus – parásito, ni distinción de sexo para la infección viral. Este es el primer reporte de coinfección del HTLV-I /Tripanosomiosis registrado para el Perú. Estudios posteriores serian necesarios, para determinar los casos clínicos característicos de estas coinfecciones y la identificación de los subtipos de HTLV relacionados a enfermedades parasitarias en el Perú.

## ABSTRACT

Peru is one of the endemic centers of the Human T-cell Lymphotropic Virus (HTLV). Fewer researches about the coinfection of this virus and the parasitic diseases have been made in the country. An study of seroprevalence of the HTLV I/II in patients with clinic and/or serologic diagnostic of *Estrongyloidiosis*, *Leishmaniosis* and *Trypanosomiosis* have been made, with the aim of know the relations of coinfection between the HTLV I/II and the parasitic diseases. 119 serum samples were analyzed (26 correspondant to patients diagnosed with *Estrongyloidiosis*, 17 with *Leishmaniosis* and 76 with *Tripanosomiosis*). Demographic data and risk factors of the association virus – parasite were collected by using clinic epidemiologic histories of patients attended in the Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrión” UNMSM. Diagnose of the HTLV-I/II infection was evaluated in two steps using serologic test that detected indirectly the presence HTLV-I/II specific antibodies. On the first step (preselection) the serologic technique of ELISA HTLV-I/II Vironostika was used. Then the confirmatory test Immunoblot INNOLIATM Innogenetics was used. The results obtained were analyzed by the software SPSS 12.0 using the test of ANOVA. In the samples corresponding to *Leishmaniosis* there was no presence of HTLV-I/II. The serum samples of *Strongyloidiosis* showed a coinfection frequency of 6.25% (1/16) on the individuals of positive parasitosis, in the age range of 21 to 30 years old from the department of Junín.

In the third group corresponding of the serum samples of *Tripanosomiosis*, 4.35% (2/46) of the patients diagnosed with positive parasitosis showed coinfection with HTLV-I, the age range for this coinfection was 31 to 40 years old coming from the department of Lima. The total frequency of coinfection of HTLV-I in the total

population was 2.52% (3/119). However the statistic analysis didn't support the coinfection virus – parasite, and didn't show any difference of parasite infection between sex.

This is the first report of coinfection between HTLV-I/Trypanosomiasis reported to Peru. Complementary studies will be necessary, especially about the characteristics of the clinic histories for these coinfections and of the identification of the subtypes of HTLV related to parasitic diseases in Peru.

# Contenido

<b>Resumen</b>	<b>IV</b>
<b>Abstract</b>	<b>VI</b>
<b>Contenido</b>	<b>VIII</b>
<b>Lista de Tablas y Figuras</b>	<b>X</b>
<b>Lista de Anexos</b>	<b>XIII</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>XIV</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>II. Marco Teórico</b>	<b>2</b>
1. Taxonomía y Clasificación	2
2. Estructura Genómica viral	2
3. Estructura del virión	4
4. Ciclo de replicación viral	5
4.1 Mecanismo de entrada	5
4.1.1 Adhesión Unión del virus a la célula	5
4.2 Eventos post entrada	7
4.2.1 Síntesis del DNA viral	7
4.2.2 Integración del DNA viral	7
4.2.3 Síntesis de proteínas	7
4.2.4 Ensamblaje y Diseminación del virión	7
4.2.5 Diseminación del virus-Transmisión del virus célula a célula	9
5. Epidemiología	11
6. Grupos de riesgo	12
7. Vías de Transmisión	14
7.1 Vertical	14
7.1.1 De madre a hijo	14
7.2 Horizontal	14
7.2.1 Lactancia materna	14
7.2.2 Vía sexual	14
7.3 Otras vías de transmisión	15
7.3.1 Transfusión sanguínea	15
7.3.2 Saliva	15
8. Espectro de enfermedades asociadas a HTLV	16
9. El sistema Inmune y HTLV-I	17
10. Generalidades de <i>Estrongyloidiosis</i>	18
11. Generalidades de <i>Leishmaniosis</i>	21
12. Generalidades de <i>Tripanosomiosis</i>	23



<b>III. Antecedentes de coinfección.....</b>	<b>25</b>
<b>IV. Materiales.....</b>	<b>28</b>
1. Material Biológico.....	28
2. Material de Laboratorio.....	28
<b>V. Metodología.....</b>	<b>30</b>
1. Tipo de estudio y diseño de investigación.....	30
2. Variables de estudio.....	30
2.1 Dependientes.....	30
2.2 Independientes.....	30
3. Parte experimental.....	31
3.1 Primera etapa: Serología y/o Detección parasitaria.....	31
3.1.1 Diagnóstico de <i>Estrongyloidiosis</i> .....	31
3.1.2 Diagnóstico de <i>Leishmaniosis</i> .....	32
3.1.3 Diagnóstico de <i>Tripanosomiosis</i> .....	33
3.2 Segunda etapa: Evaluación serológica del virus linfotrópico de células T de humano Tipo 1 (HTLV-I).....	34
3.2.1. ELISA HTLV-I/II.....	34
3.2.2 Inmunoblot INNOLIA.....	38
4. Procesamiento y Análisis de datos.....	40
<b>VI. Resultados.....</b>	<b>41</b>
a) Análisis de las enfermedades parasitarias <i>Estrongyloidiosis</i> , <i>Leishmaniosis</i> y <i>Tripanosomiosis</i> referente a las variables edad, sexo y procedencia.....	41
b) Análisis de la coinfección entre las enfermedades parasitarias y el virus HTLV-I/II.....	48
<b>VII. Discusión.....</b>	<b>53</b>
1. Relación de <i>Estrongyloidiosis</i> referente a la edad, sexo y procedencia.....	53
2. Relación de <i>Estrongyloidiosis</i> referente a HTLV-I.....	54
3. Relación de <i>Leishmaniosis</i> referente a la edad, sexo y procedencia.....	55
4. Relación de <i>Leishmaniosis</i> referente a HTLV-I.....	55
5. Relación de <i>Tripanosomiosis</i> referente a la edad, sexo y procedencia.....	56
6. Relación de <i>Tripanosomiosis</i> referente a HTLV-I.....	57
7. Implicancia de los resultados.....	58

<b>VIII. Conclusiones.....</b>	<b>60</b>
<b>IX. Recomendaciones.....</b>	<b>61</b>
<b>X. Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>62</b>
<b>XI. Anexos.....</b>	<b>72</b>

## Lista de Tablas y Figuras

	Página
<b>TABLA 1:</b> Regiones del genoma HTLV-I/II.....	5
<b>TABLA 2:</b> Enfermedades asociadas HTLV-I.....	16
<b>TABLA 3:</b> Resultados obtenidos del análisis de positividad de las muestras de Leishmaniosis, Strongyloidosis y Tripanosomiosis.....	41
<b>TABLA 4:</b> Frecuencia de Individuos positivos para Strongyloidosis, Leishmaniosis y Tripanosomiosis de acuerdo al rango de edad.....	42
<b>TABLA 5:</b> Tabla de frecuencias de Individuos positivos de acuerdo al sexo en las muestras de Strongyloidosis, Leishmaniosis y Tripanosomiosis.....	45
<b>TABLA 6:</b> Frecuencia de Individuos positivos para cada parasitosis de acuerdo a la localidad de procedencia.....	46
<b>TABLA 7:</b> Resultados obtenidos del análisis de coinfección entre HTLV y las parasitosis .....	48
<b>TABLA 8:</b> Frecuencia de positividad de HTLV-I para cada grupo de estudio.....	49
<b>TABLA 9:</b> Tabla de frecuencia de individuos positivos para HTLV-I por cada grupo de parasitosis de acuerdo al sexo.....	50
 <b>FIGURA 1:</b> Organización del genoma HTLV-I.....	 3
<b>FIGURA 2:</b> Organización del genoma HTLV-II.....	3
<b>FIGURA 3:</b> Estructura del virión de HTLV-I.....	4
<b>FIGURA 4:</b> Reconocimiento celular del virus HTLV-I por el receptor GLUT-1.....	6
<b>FIGURA 5:</b> Estructura genómica del virus HTLV-I en la transcripción de proteínas víricas.....	8
<b>FIGURA 6:</b> Ciclo biológico del virus HTLV-I.....	9
<b>FIGURA 7:</b> Transmisión del virus HTLV célula a célula.....	10
<b>FIGURA 8:</b> Larva rhabditiforme de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	18
<b>FIGURA 9:</b> Promastigotes de <i>Leishmania sp</i> .....	21
<b>FIGURA 10:</b> Frotis de <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	23
<b>FIGURA 11:</b> Larvas rhabditiformes de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	31

<b>FIGURA 12:</b> Amastigotes de <i>Leishmania</i> .....	32
<b>FIGURA 13:</b> Biokit ELISA CHAGAS.....	33
<b>FIGURA 14:</b> Reactivos del Kit Vironostika HTLV-I/II .....	34
<b>FIGURA 15:</b> Sueros de pacientes analizados por la técnica ELISA HTLV-I/II.....	36
<b>FIGURA 16:</b> Resultados placa 1 Elisa HTLV-I/II.....	37
<b>FIGURA 17:</b> Resultados placa 2 Elisa HTLV-I/II.....	37
<b>FIGURA 18:</b> Kit empleado para detección de anticuerpos contra el virus HTLV-I/II Inmunoblot INNOLIA-TM .....	38
<b>FIGURA 19:</b> Tiras analizadas por la técnica del Inmunoblot.....	39
<b>FIGURA 20:</b> Análisis de la frecuencia de infecciones parasitarias según el rango de edad de los pacientes.....	43
<b>FIGURA 21:</b> Comparación de la frecuencia de infecciones parasitarias según la edad para las tres parasitosis.....	44
<b>FIGURA 22:</b> Frecuencia de individuos positivos para cada parasitosis de acuerdo al sexo.....	45
<b>FIGURA 23:</b> Análisis de frecuencias de las infecciones de las infecciones parasitarias según la localidad de procedencia.....	47
<b>FIGURA 24:</b> Frecuencia de coinfección del virus HTLV-I y las enfermedades parasitarias.....	49
<b>FIGURA 25:</b> Rango de edad donde se encontró coinfección de HTLV-I y Estrongyloidiosis .....	50
<b>FIGURA 26:</b> Procedencia de mayor frecuencia para la coinfección HTLV-I y Estrongyloidiosis.....	51
<b>FIGURA 27:</b> Rango de edad donde se encontró coinfección de HTLV-I y Tripanosomiosis.....	51
<b>FIGURA 28:</b> Procedencia de mayor frecuencia para la coinfección HTLV-I y Tripanosomiosis.....	52

## Lista de Anexos

<b>ANEXO 1:</b> Hipótesis de la diseminación del virus HTLV-I.....	73
<b>ANEXO 2:</b> Zonas de prevalencia de HTLV.....	74
<b>ANEXO 3:</b> Ciclo de vida de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	75
<b>ANEXO 4:</b> Mecanismo de diseminación de <i>Strongyloides stercoralis</i> en pacientes coinfectados con HTLV-I.....	76
<b>ANEXO 5:</b> Distribución de Leishmaniosis en el Perú .....	77
<b>ANEXO 6:</b> Ciclo de vida <i>Leishmania sp</i> .....	78
<b>ANEXO 7:</b> Ciclo de vida <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	79
<b>ANEXO 8:</b> Regiones del Perú con enfermedad de Chagas endémica.....	80
<b>ANEXO 9:</b> Encuesta de pacientes del IMT “Daniel A. Carrión”.....	81
<b>ANEXO 10:</b> Base de datos referentes al Diagnóstico de Estrongyloidiosis.....	82
<b>ANEXO11:</b> Diagnóstico de Estrongyloidiosis.....	83
<b>ANEXO12:</b> Base de datos referentes al Diagnóstico de Leishmaniosis.....	85
<b>ANEXO 13:</b> Diagnóstico de Leishmaniosis.....	86
<b>ANEXO 14:</b> Base de datos referentes al Diagnóstico de Tripanosomiosis .....	89
<b>ANEXO 15:</b> Diagnóstico de ELISA HTLV-I/II.....	91
<b>ANEXO 16:</b> Diagnóstico de Inmunoblot HTLV-I/II.....	92
<b>ANEXO 17:</b> Cuadro de SPSS Anova para saber si hay diferencias significativas de acuerdo al edad.....	96
<b>ANEXO 18:</b> Cuadro de SPSS Anova para saber si hay diferencias significativas de acuerdo al sexo.....	97
<b>ANEXO 19:</b> Cuadro de SPSS de correlacion de Pearson: Estrongyloidiosis – HTLV.....	98
Cuadro de SPSS de correlacion de Pearson: Tripanosomiosis – HTLV.....	98

# ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	<b>: Acido desoxirribonucleico</b>
<b>ARN</b>	<b>: Acido ribonucleico</b>
<b>ARNm</b>	<b>: Acido ribonucleico mensajero</b>
<b>ATL</b>	<b>: Leucemia de células T de adulto</b>
<b>BVL</b>	<b>: Virus de la leucemia bovina</b>
<b>ELISA</b>	<b>: Ensayo inmunoenzimático ligado a una enzima (Enzyme-linked immunosorbent assay)</b>
<b>Env gp</b>	<b>: Glicoproteínas de envoltura</b>
<b>Glut-1</b>	<b>: Receptor de glucosa tipo 1</b>
<b>GM-CSF</b>	<b>: Factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos</b>
<b>gp</b>	<b>: Glicoproteínas</b>
<b>HTLV-I</b>	<b>: Virus linfotrópico de células T humano tipo 1</b>
<b>HTLV-II</b>	<b>: Virus linfotrópico de células T humano tipo 2</b>
<b>HAM/PET</b>	<b>: Mielopatía asociada a HTLV/ Paraparesia espástica tropical</b>
<b>Ig E</b>	<b>: Inmunoglobulina E</b>
<b>ICAM-1</b>	<b>: Molécula de adhesión intercelular tipo 1</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	<b>: Interferón gamma</b>
<b>IL-2</b>	<b>: Interleuquina 2</b>
<b>IL-4</b>	<b>: Interleuquina 4</b>
<b>IL-15</b>	<b>: Interleuquina 15</b>
<b>IL-2r</b>	<b>: Receptor de la Interleuquina 2</b>
<b>IN</b>	<b>: Integrasa</b>
<b>LFA-1</b>	<b>: Antígeno asociado a la función leucocitaria tipo 1</b>
<b>LPG</b>	<b>: Lipofosfoglicano</b>
<b>LTR</b>	<b>: Repeticiones terminales largas (Long Terminal Repeats)</b>
<b>p</b>	<b>: Proteína</b>
<b>PPR</b>	<b>: Región rica en prolina</b>
<b>pr</b>	<b>: Proteasa</b>
<b>RBD</b>	<b>: Dominio de enlace al receptor</b>
<b>STVL</b>	<b>: Virus de la leucemia de células T de simio</b>

<b>TH1</b>	<b>: Respuesta de células T helper tipo 1</b>
<b>TH2</b>	<b>: Respuesta de células T helper tipo 2</b>
<b>TI</b>	<b>: Transcriptasa inversa</b>
<b>TMB</b>	<b>: Tetrametilbencidina</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>: Factor de necrosis tumoral alfa</b>
<b>VIH</b>	<b>: Virus de la Inmunodeficiencia Humana</b>

## I. INTRODUCCIÓN

El virus linfotrópico de células T de adulto tipo 1 (HTLV-I) es el primer retrovirus humano identificado siendo descubierto en 1980 (Poiesz *et al.*, 1980). El HTLV-I ha sido relacionado etiológicamente con la leucemia/linfoma de células T en adultos (Mahieux & Gessain 2003) y con la paraparesia espástica tropical (PET) también conocida como mielopatía asociada al HTLV-I (HAM) (Best *et al.*, 2006; Goncalves *et al.*, 2008). Asimismo, se ha identificado HTLV-I asociado a dermatitis infecciosa de la niñez (La Grenade *et al.*, 1990) y uveítis (Yukawa *et al.*, 2006).

Recientes estudios indican una asociación del virus HTLV con enfermedades parasitarias tal es el caso de Strongyloidosis (Gotuzzo *et al.*, 1999), siendo esta la más estudiada, Leishmaniosis (Lenis *et al.*, 1999) y Tripanosomiosis (Ferrer *et al.*, 2003). Diversos trabajos seroepidemiológicos han mostrado que la infección por HTLV-I es endémica en Japón (Hino *et al.*, 1997), el Caribe (Proietti *et al.*, 2005), África central (Larsen *et al.*, 2000) y en América Latina: Argentina (Gallego *et al.*, 1994; Berini *et al.*, 1997), Brazil (Broutet *et al.*, 1996; Bittencourt *et al.*, 2001), Colombia (Quintana *et al.*, 2004) y Perú (Gotuzzo *et al.*, 2004).

Los mecanismos de transmisión más importantes son las transfusiones sanguíneas (principalmente por los componentes celulares de la sangre) motivo por el que se realizó el control de este agente infeccioso colocándolo en las pruebas de tamizaje en los bancos de sangre; el contacto sexual y el amamantamiento en niños.

A nivel de América latina la frecuencia de infección del virus HTLV-I ha sido reportada entre homosexuales, presidiarios, drogadictos intravenosos, mujeres gestantes y trabajadoras sexuales denominándolos como grupos de riesgo.

Asimismo, pocos son los estudios que describen los factores de riesgo de la infección por este virus en el Perú, siendo nulo el estudio relacionado con las enfermedades parasitarias. Razón por la que en el presente trabajo se determinó la presencia del virus HTLV-I en pacientes del Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrión” con diagnóstico clínico y/o serológico de Strongyloidosis, Leishmaniosis y Tripanosomiosis.



## **II. MARCO TEORICO**

### **1. TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN**

HTLV-I (Virus linfotrópico de células T de humano tipo 1), pertenece a la familia Retroviridae, es miembro de la subfamilia Oncovirinae, conformando por un grupo de virus oncogénicos que incluye también al BVL (virus de la leucemia bovina) y STLV (virus de la leucemia de células T de simio) (Webster & Granoff., 1994).

Los subtipos de HTLV-I están constituidos por el subtipo a, conocido como cosmopolita, el cual incluye el prototipo de secuencia de Japón (Seiki *et al.*, 1982). Asimismo, los subtipos b, d, e y f corresponden a África (Slattery *et al.*, 1999) y el subtipo c a Melanesia (Gessain *et al.*, 1991).

Por análisis filogenético de las secuencias del LTR y del gen env se determinó el origen así como la posible diseminación del virus HTLV-I (Anexo 1), a su vez se encontró que las muestras peruanas analizadas correspondieron al subtipo HTLV-Ia (Van Dooren *et al.*, 1998).

La baja variabilidad de la secuencia proviral de HTLV-I junto a las recientes migraciones de individuos afectados pueden explicar la naturaleza cosmopolita del subtipo HTLV-Ia (Koralnik *et al.*, 1994).

### **2. ESTRUCTURA GENÓMICA VIRAL**

HTLV-I, al igual que los retrovirus, tiene dos formas genómicas diferentes:

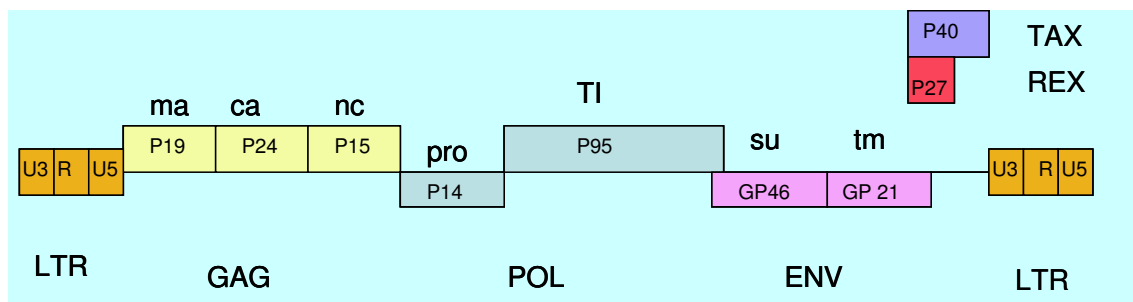
En la fase extracelular del ciclo de vida presenta dos copias idénticas de ARN de cadena simple y de polaridad positiva, forma denominada virión.

En la fase intracelular estas cadenas de ARN son transcritas a ADN por medio de la enzima viral transcriptasa inversa (TI), este ADN bicatenario se integra en el genoma de la célula huésped (linfocitos T), con repeticiones terminales largas (LTR) flanqueando

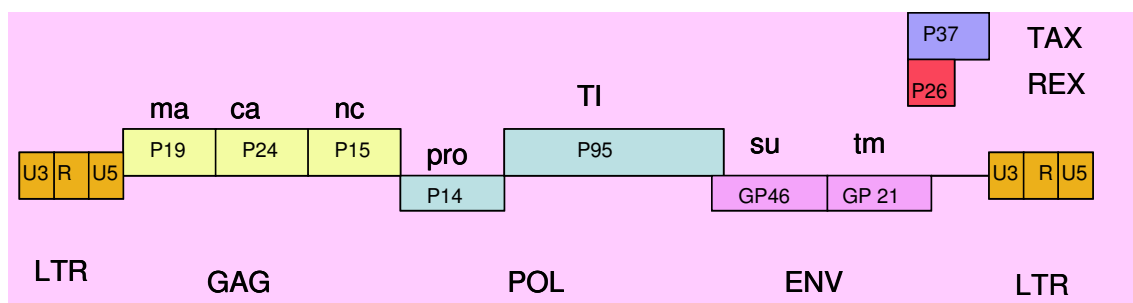
los genes virales, forma denominada provirus. Ambas formas presentan una longitud de 9.032 nucleótidos (Vallejo & Soriano 1995; Toro *et al.*, 2002).

Los genes que codifican para las proteínas virales se dividen en genes estructurales y regulatorios. Los genes estructurales son: el gen **gag**, que codifica para las proteínas de la cápside del virión; el gen **pol** que codifica las enzimas del virión y el gen **env** que codifica las proteínas precursoras de la envoltura del virión (Webster & Granoff 1994; Vallejo & Soriano, 1995).

Los genes regulatorios son: el gen **tax**, que es un transactivador transcripcional y el gen **rex**, regulador post transcripcional (Smith & Greene 1991; Feuer & Green 2005) (Fig. 1 y 2).



**Figura 1.-** Organización del genoma HTLV-I donde se observan las repeticiones terminales largas (LTR) que flanquean al genoma viral; los genes estructurales gag, pol, env y los genes regulatorios tax y rex. Abrev: matriz (ma), cápside (ca), nucleocápside (nc), proteasa (pro), transcriptasa inversa (TI), superficie (su), transmembrana (tm), proteína (p) y glicoproteína (gp) (Fuente: Vallejo & Soriano 1995, Feuer *et al.*, 2005 modificado).



**Figura 2.-** Organización del genoma HTLV-II (Fuente: Vallejo & Soriano 1995, Feuer *et al.*, 2005 modificado).

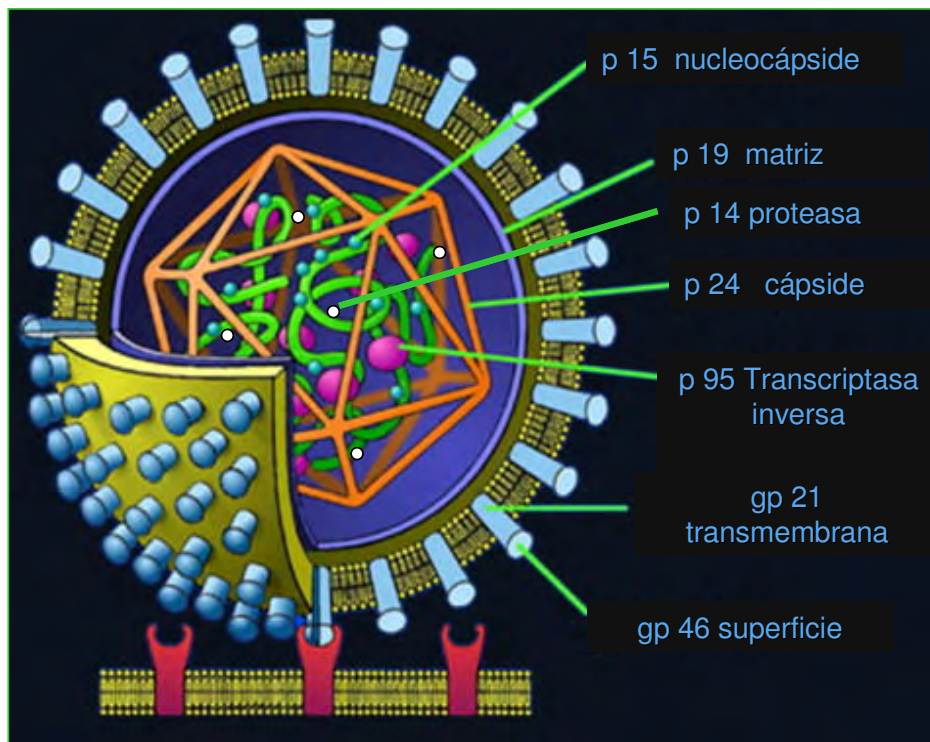
### 3. ESTRUCTURA DEL VIRIÓN

El virión es una partícula icosaédrica de 100 nm que consta de una membrana lipídica y de una nucleocápside (Pasquier, 2004) (Fig. 3)

La nucleocápside esta compuesta por dos moléculas de ARN, por enzimas virales procedentes del gen pol (p14 y p95) y por la proteína estructurales p15 cuya función es empaquetar el ARN viral.

La matriz esta formada por la proteína estructural p19 y la cápside por la proteína estructural p24, procedentes del gen gag.

La envoltura del virión consta de una glicoproteína de superficie gp46 y de una glicoproteína transmembrana gp21 (Webster & Granoff 1994; Vallejo & Soriano, 1995) (Tabla 1).



**Figura 3.- Estructura del virión de HTLV-I** donde se observan las proteínas que conforman la nucleocápside (p 15), la matriz (p 19), la cápside (p24), la enzima transcriptasa inversa (p95), la proteasa (p 14) y las glicoproteínas de envoltura gp 21 y gp46 (Fuente: Lairmore *et al.*, 1992 modificado).

**Tabla 1.- Regiones del genoma HTLV-I/II.** Se muestra las proteínas sintetizadas por el virus según su denominación y función (Fuente: Toro *et al.*, 2002).

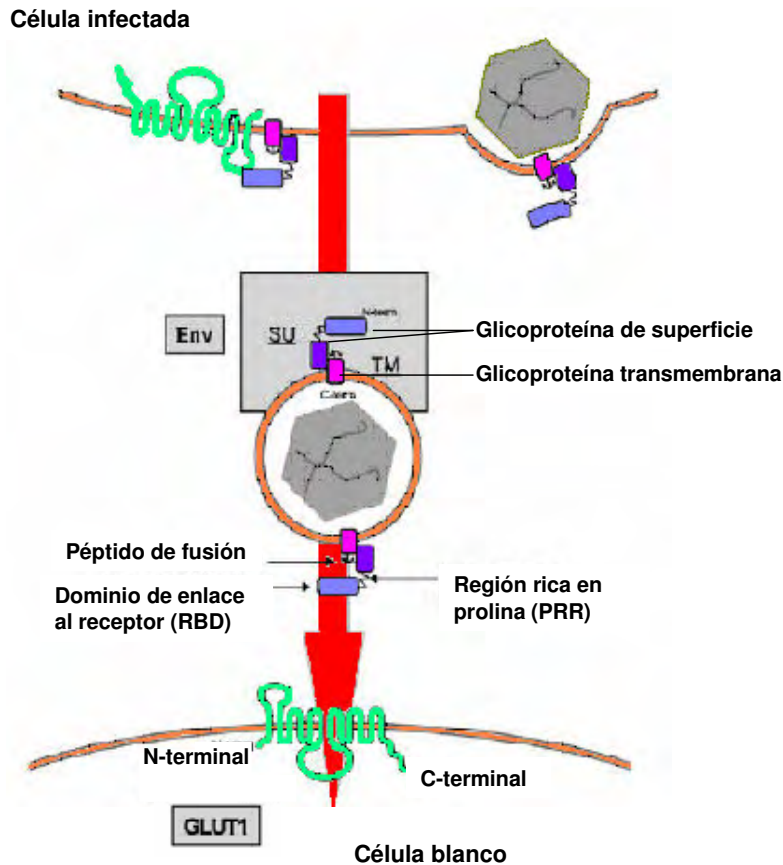
Gen	Virus	Proteína	Denominación	Función
<b>gag</b>	HTLV-I/II	p 19	Matriz	Estructural
		p 24	Cápside	Estructural
		p 15	Nucleocápside	Estructural
<b>pol</b>	HTLV-I/II	p 14	Proteasa	Procesamiento de poliproteínas
		p 95	Transcriptasa inversa (TI)	Transcripción inversa, actividad ARNasa e integrasa
<b>env</b>	HTLV-I/II	gp46	Glicoproteína de superficie	Reconocimiento y unión al receptor
		gp21	Transmembrana	Anclaje de gp46
				Fusión de membranas
<b>tax</b>	HTLV-I	p40	Transactivador	Activación transcripcional
	HTLV-II	p26	Transactivador	Activación transcripcional
<b>rex</b>	HTLV-I	p27	Regulador de expresión	Regulador postranscripcional
	HTLV-II	p26	Regulador de expresión	de ARNm

## 4. CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL

### 4.1. Mecanismo de Entrada:

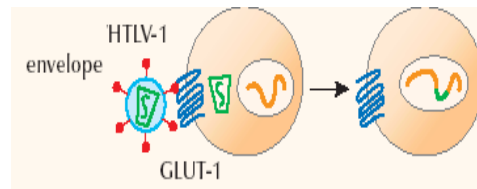
#### 4.1.1 Adhesión-Unión del virus a la célula

La unión de HTLV-I a la célula viene mediada por la interacción de la proteína de superficie gp46 y la glicoproteína transmembrana gp21 con el receptor celular (Shiraki *et al.*, 2003), el receptor GLUT-1, un transportador de glucosa, es el más conocido (Overbaugh, 2004; Manel *et al.*; 2005) (Fig. 4).



(a)

(b)



**Figura 4.- Reconocimiento celular del virus HTLV-I por el receptor GLUT-1.**

**a)** La partícula de HTLV-I reconoce a la célula blanca por el receptor GLUT-1 ( ● ) vía el Dominio de enlace al receptor (RBD) localizado en la glicoproteína de superficie viral ( ○ ). El enlace a GLUT-1 es comúnmente seguido por cambios conformationales en la glicoproteína de superficie (SU-gp46) que envuelven la región rica en prolina (PRR), permitiendo el descubrimiento del péptido de fusión del componente transmembrana ENV (TM-gp21), esto permitirá la final penetración del núcleo viral en el citoplasma (Fuente: Manel *et al.*, 2005). **b)** Se muestra el reconocimiento del receptor celular GLUT-1 con la glicoproteína de superficie gp46 (Fuente: Overbaugh, 2004).

## **4.2 Eventos post-Entrada**

### **4.2.1 Síntesis del ADN viral**

Luego de producirse la fusión de las membranas, la nucleocápside viral es liberada al citoplasma celular donde se lleva a cabo la síntesis de ARN viral por la Transcriptasa inversa. Primero se sintetiza una cadena de ADN a partir del ARN viral, formándose un híbrido ADN/ARN. Posteriormente el ARN es degradado por la ARNasa viral siendo finalmente sintetizada la cadena de ADN complementaria a la cadena anterior (Vallejo & Soriano 1995).

### **4.2.2 Integración del ADN viral**

Una vez sintetizada la doble hebra de ADN se produce la translocación al núcleo donde se lleva a cabo la integración realizada por la enzima integrasa.

### **4.2.3 Síntesis de proteínas**

Trás el período de latencia, la síntesis del ARN viral se produce a partir del ADN proviral en el núcleo, ese ARN será el mismo que el ARN viral genómico presente en la progenie viral, posteriormente es transportado al citoplasma donde tiene lugar la expresión de los genes virales. Existen 2 fases:

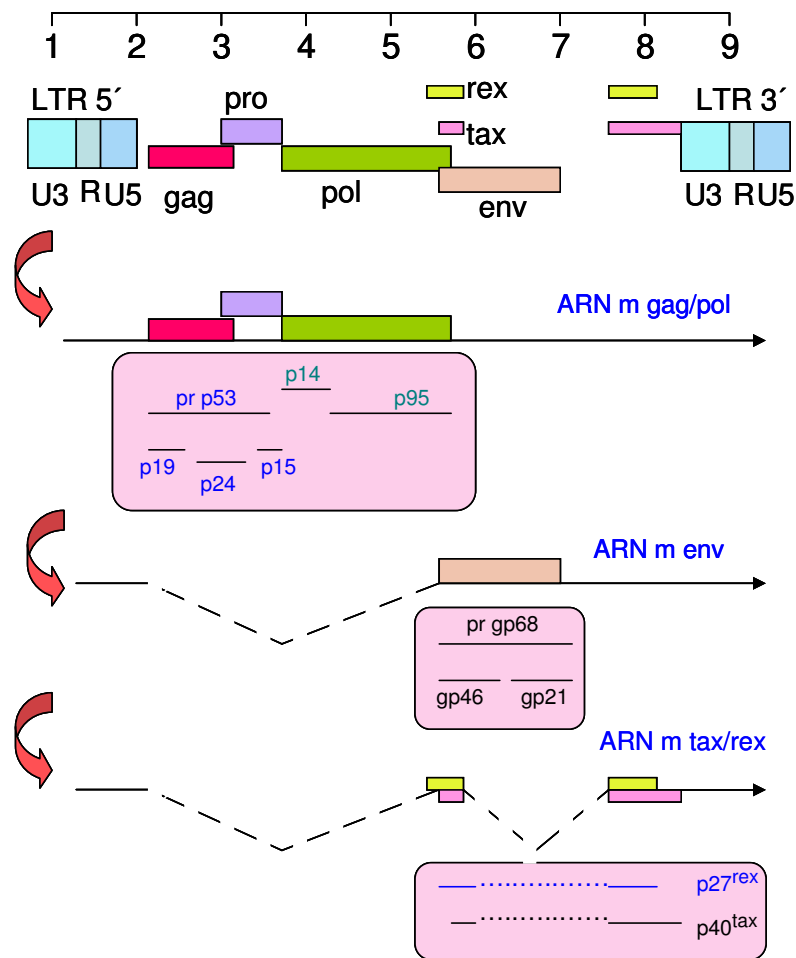
*En la fase temprana:* Se realiza la síntesis de las proteínas que no serán incluidas en el virión: tax y rex.

*En la fase tardía:* Se sintetizan las proteínas que se incorporan al virión procedentes de los genes gag, pol y env.

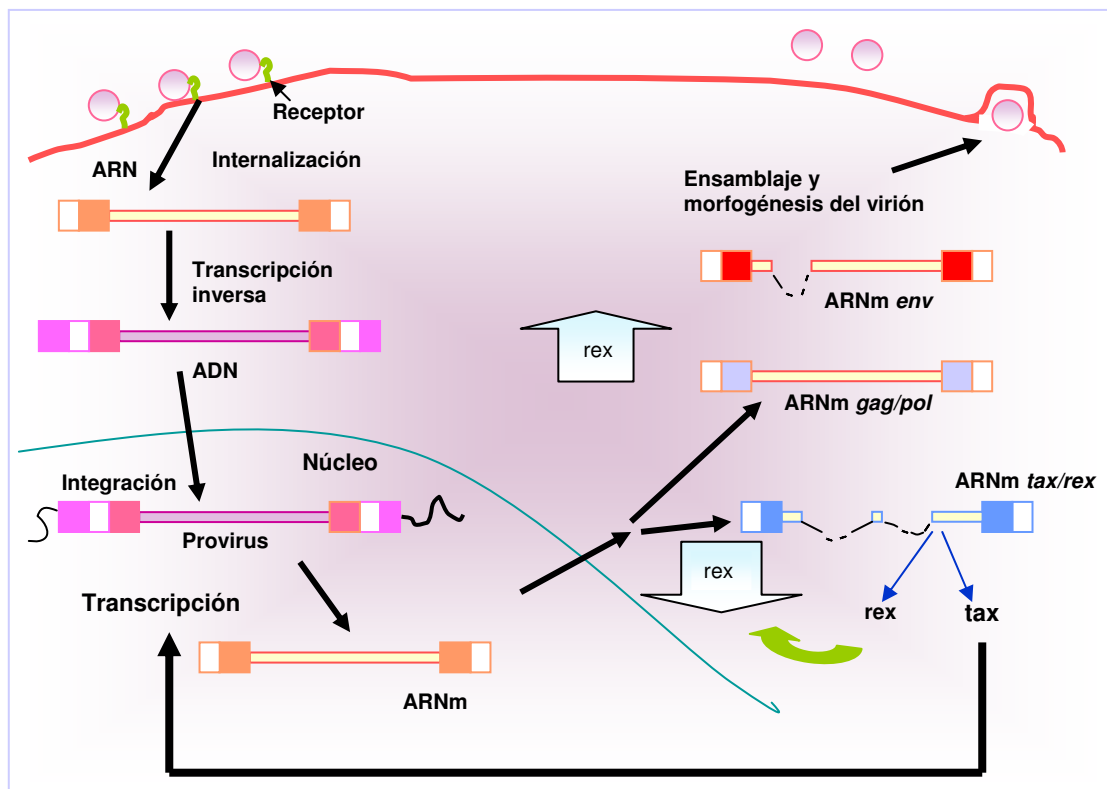
### **4.2.4 Ensamblaje y diseminación del virión**

Es el paso final de la liberación del virión procedente de una célula infectada. Primero se asocian las proteínas precursoras de los genes gag, pol y env, agrupándose las enzimas codificadoras virales y el ARN genómico viral los cuales estarán rodeados por las proteínas de la cápside. La superficie celular provee a los viriones de una envoltura

que es constituida por una bicapa lipídica derivada de la membrana plasmática enriquecida con glicoproteínas de envoltura viral (gp21 y gp46). HTLV-env deriva de una proteína precursora de envoltura que es clivada por proteasas obteniendo una proteína env madura que es insertada dentro de la envoltura viral (Fig.5). Posteriormente la proteasa viral genera las demás proteínas funcionales maduras a partir de los precursores polipeptídicos y finalmente se produce el ensamblaje y la liberación de las partículas virales funcionales al exterior de la célula (Manel *et al.*, 2005) (Fig. 6).



**Figura 5: Estructura genómica del HTLV-I en la transcripción de proteínas víricas.** Se señalan los diferentes genes, ARNm y las principales proteínas que se codifican. El ARNm gag/pol es clivado por proteasas en 3 partes dando lugar a la proteína precursora pr53, que da origen a las proteínas p19, p24 y p15, la proteína p14 y p95, estas últimas correspondientes al gen pol. ARNm env codifica a la glicoproteína precursora pr gp68 la cual da origen a las glicoproteínas gp46 y gp21. Finalmente el ARNm tax/rex sintetiza a las proteínas regulatorias: tax (p40) y rex (p27). Abrev: pro: proteasa; pr p: proteína precursora, p: proteína y gp: glicoproteína (Fuente: Vallejo & Soriano 1995).



**Figura 6: Ciclo Biológico del virus HTLV-I.** El virus se internaliza dentro de la célula mediada por el receptor dando lugar a la transcripción inversa sintetizándose una cadena de ADN que se integra al genoma celular en la forma de provirus. Posteriormente se produce la transcripción de los ARN mensajeros. En la fase temprana se sintetiza el ARNm tax/rex que produce las proteínas tax y rex donde tax es intensificador de la transcripción viral y rex el regulador postranscripcional del ARNm, luego en la fase tardía se producen los ARNm gag/pol y ARNm env para el posterior ensamblaje viral (Fuente: Vallejo & Soriano, 1995).

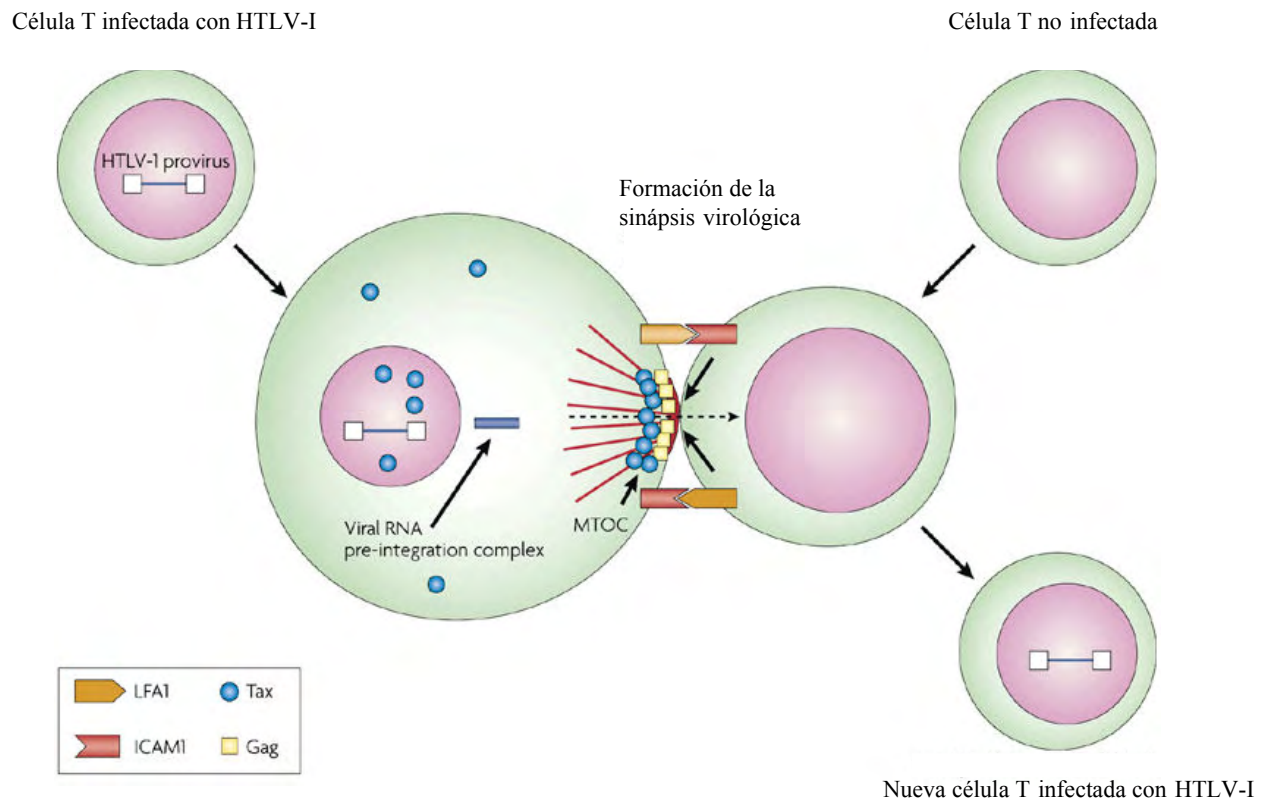
#### 4.2.5 Diseminación del virus - Transmisión del virus célula a célula.

Según Wattel *et al.*, 1995 después de un corto período de replicación mediada por la transcriptasa inversa luego de la infección inicial, la multiplicación del virus ocurre principalmente vía expansión clonal de linfocitos infectados en lugar de producción de nuevos viriones extracelulares.

Los virus linfotrópicos de células T de humano (HTLV-I/II) tienen un especial tropismo para infectar células T e inducir la proliferación espontánea de estos linfocitos (Lopes *et al.*, 2007)



Las células infectadas con HTLV-I pueden inducir la activación de células no infectadas vía interacción célula-célula mediada por la interacción de LFA-1 e ICAM-1 (Matsuoka & Jeang 2007) (Fig. 7).



**Figura 7.- Transmisión del virus HTLV célula a célula:** Las células infectadas con HTLV inducen la activación de células no infectadas vía la formación de la sinápsis virológica mediada por el complejo LFA-1 e ICAM-1 dando lugar a nuevas células T infectadas con el virus (Fuente: Matsuoka & Jeang 2007).

## 5. EPIDEMIOLOGÍA

El número de personas infectadas por este virus no es conocido con exactitud, debido a que existen muchos casos asintomáticos, se estima que cerca de 15 a 20 millones de personas alrededor del mundo conviven con este virus (Edlich *et al.*, 2003), persistiendo indefinidamente en los linfocitos T CD4+ (Goncalves *et al.*, 2008).

La distribución geográfica del virus abarca áreas como Japón, África, Islas del Caribe y Sudamérica consideradas zonas de alta prevalencia. En el caso de áreas geográficas no endémicas tales como Europa y Norte América, la infección de HTLV-I es principalmente encontrada en inmigrantes de áreas endémicas. (Proietti *et al.*, 2005) (Anexo 2).

Estudios epidemiológicos de seroprevalencia en América Latina reportan una incidencia de HTLV-I de 1.92% a 2.78% en Argentina (Gallego *et al.*, 1994; Medeot *et al.*, 1999) y 1.76% en Brasil (Dourado *et al.*, 2003). Los estudios realizados por Zurita *et al.*, (1997) en Perú muestran una seroprevalencia de 5.1% en Cusco. Por otro lado, Medeot *et al.*, (1999) reportaron una frecuencia de 1.43% en Ucayali y 2.5% en San Martín.

De acuerdo a Proietti *et al.*, 2005 un área se considera endémica para HTLV si la población esta infectada en un rango del 1 al 5%.

## 6. GRUPOS DE RIESGO

La mayoría de datos de prevalencia de HTLV-I son obtenidos en estudios realizados en donadores de sangre y otros grupos específicos de población tal es el caso de mujeres gestantes, pacientes, trabajadoras sexuales, homosexuales, presidiarios y usuarios de droga. Estos grupos de estudio no representan a la población en general, pero son considerados grupos de riesgo.

Para donadores de sangre, en Venezuela se ha reportado prevalencias de 0.2% para HTLV-I (León *et al.*, 2003) y de 3.08% para HTLV-I/II (Hassanhi *et al.*, 1998). En el caso de Argentina la seroprevalencia tiene un rango de 0.03 a 0.16% (Biglione *et al.*, 2005). En Cuba se determinó una seropositividad de 0.01% (Lubián *et al.*, 1998). García & Jiménez, 2002 dieron a conocer una incidencia para HTLV-I de 0.8% de seropositividad en pacientes del Hospital de Puente Piedra.

Con relación a las trabajadoras sexuales, en Sudamérica, encontramos en Brazil un 1.21% de infección (Broutet *et al.*, 1996) y en Paraguay 2.2% (Zoulek *et al.*, 1992). En el Perú la seroprevalencia de HTLV-I ha sido de 10.4 % en Pisco-Ica (Garrido *et al.*, 1997), 3.8 -7% en Lima (Gottuzo *et al.*, 1994; Trujillo *et al.*, 1996), 13.7% en Quillabamba-Cuzco (Zurita *et al.*, 1997), 4% en Amazonas (Gotuzzo *et al.*, 1994), 25% en el Callao y 4.2% en Iquitos (Wignall *et al.*, 1992).

Asimismo, en homosexuales se ha reportado en Paraguay un 3.4% (Zoulek *et al.*, 1992) y en Venezuela un 2.5% (Castro & Echevarría 1998). En el Perú la prevalencia de HTLV-I ha sido 1.9% en Pisco-Ica (Garrido *et al.*, 1997), 6.2% en Quillabamba – Cuzco (Zurita *et al.*, 1997) y 2.7% en Ayacucho (Juscamaita *et al.*, 2004).

En el caso de mujeres gestantes tenemos que en la Guyana Francesa se ha reportado un 4.24% de infección para HTLV-I en mujeres de origen africano así como un 4.18% para las que proceden de Haití (Tortevoye *et al.*, 2005). En Brazil se reportó un 0.12% y 0.84% de infección (Broutet *et al.*, 1996; Bittencourt *et al.*, 2001). En el Perú, se encontró en Ayacucho un 0.5% (Juscamaita *et al.*; 2004) y 2.3% en Quillabamba – Cuzco (Zurita *et al.*, 1997).

Con respecto a poblaciones de presidiarios, en Brasil existe una seroprevalencia de HTLV-I de 1.6 % (Catalan-Soares *et al.*, 2000) así como también en el Perú se ha reportado 1.5% de seropositividad en internos del penal en Lima (García & Jiménez 2002).

Asimismo, Muñoz *et al.*, 1997 publicaron para Lima un 2.3% de incidencia para el grupo de usuarios de droga no endovenosa.

## 7. VIAS DE TRANSMISION

### 7.1 Vertical:

#### 7.1.1) De madre a hijo.-

La transmisión vertical se realiza por la vía perinatal o transplacentaria, también a través de la integración viral dentro de los genes de las líneas germinales del hospedero.

La transmisión intrauterina, placentaria o peri-partum parece ser menos importante para la transmisión de HTLV, aunque ADN proviral ha sido detectado en muestras de cordón umbilical (Fujino & Nagata 2000).

En Cuba se reportó un 16.6 % de seropositividad en hijos de madres seropositivas (Lubián *et al.*, 1998).

### 7.2 Horizontal

#### 7.2.1) Lactancia materna.-

A través de la vía post-natal, predominantemente durante el amamantamiento. En Japón en una población de mujeres seropositivas para HTLV-I se realizó un estudio mostrando que los niños que no fueron amamantados por sus madres presentaron una proporción más baja de infección que los amamantados (Hino *et al.*, 1997).

#### 7.2.2) Vía sexual.-

Como otras infecciones transmitidas sexualmente, HTLV-I también es adquirido en el intercurso sexual. Debido al sexo no protegido, a la presencia de úlceras genitales, la conducta sexual de la pareja, el número de parejas sexuales, el contacto con prostitutas y homosexuales (Bartholomew *et al.*, 1987, Murphy *et al.*, 1996, Calatan-Soares *et al.*, 2004; Gotuzzo *et al.*, 1994; Belza, 2004).

Algunos estudios han postulado que existe una mayor transmisión de hombre a mujer que viceversa (Kajiyama *et al.*, 1986; Murphy *et al.*, 1989; Larsen *et al.*, 2000).

## 7.3 Otras vías de transmisión:

### 7.3.1) Transfusión sanguínea.-

A través de productos celulares sanguíneos infectados. Siendo un importante factor de riesgo para la seropositividad de HTLV-I.

El riesgo de seroconversión después de la transfusión de componentes sanguíneos contaminados con HTLV-I fluctúa en un rango de 40 a 60 %, con un intervalo de 51 a 65 días después de la transfusión (Manns *et al.*, 1992; Okochi *et al.*, 1984).

En nuestro país, en 1997 se incluyó el tamizaje para el virus linfotrópico de células T de humano tipo I y tipo II (HTLV-I /II) en bancos de sangre, para evitar el contagio y diseminación del virus (Rivera & Roca 2003).

### 7.3.2) Saliva.-

Se tiene conocimiento que la saliva contiene varios tipos de componentes celulares incluso linfocitos. Por lo que desde el descubrimiento de ADN proviral en muestras de esputo de personas seropositivas a HTLV-I se propuso como una posible vía de transmisión reportándose en un 60% de los casos. Sin embargo, a su vez ha sido demostrada la presencia de anticuerpos para el virus en saliva capaces de inhibir la transmisión célula a célula, evidenciada por la inhibición de la formación de sincitios in vitro (Yamamoto *et al.*, 1995).

## 8. ESPECTRO DE ENFERMEDADES ASOCIADAS A HTLV

Entre las enfermedades asociadas a HTLV más frecuentes encontramos a la Leucemia de células T de adulto (do Valle *et al.*, 2001; Mahieux & Gessain 2003; Kawano *et al.*, 2006) y a la Paraparesia espástica tropical (Best *et al.*, 2006; Goncalves *et al.*, 2008) (Tabla 2).

Entre las enfermedades parasitarias relacionadas a HTLV podríamos nombrar a Strongyloidosis (Nakada *et al.*, 1984; Yamaguchi *et al.*, 1987; Robinson *et al.*, 1994; Gotuzzo *et al.*, 1999; Porto *et al.*, 2001; Adedayo *et al.*, 2001; Porto *et al.*, 2005), Leishmaniosis (Lenis *et al.*, 1999), Tripanosomiosis (Ferrer *et al.*, 2003), la Sarna noruega (Blas *et al.*, 2005) y Schistosomiosis (Porto *et al.*, 2004).

**Tabla 2. Enfermedades asociadas HTLV-I:** Enfermedades asociadas basadas en estudios epidemiológicos reportados, donde ++++ asociación probada, +++ probable asociación, ++ poca asociación, + posible asociación (Fuente: Gessain, 2004).

<i><b>Enfermedades</b></i>	<i><b>Asociación</b></i>
<b>Adultos</b>	
Leucemia de células T de adulto (ATL)	++++
Mielopatía asociada a HTLV-I/ Paraparesia espástica tropical (HAM/PET)	++++
Uveítis	+++
Dermatitis infecciosa	+++
Neumonitis infiltrativa pulmonaria	++
Polyomiositis	+
Artritis	+
Síndrome de Sjögren	+
<b>Niños</b>	
Dermatitis infecciosa	++++
Paraparesia espástica tropical asociada HTLV-I	++++

## 9. EL SISTEMA INMUNE Y HTLV-I

HTLV-I es un retrovirus ARN de cadena simple, contiene la enzima transcriptasa inversa cuya actividad le permite la transcripción de ADN viral e integración en el genoma del hospedero. De esta manera el virus es capaz de evadir la respuesta inmune. Algunos factores derivados del hospedero y específicos al virus pueden regular la expresión génica del provirus integrado y pueden potencialmente impactar en el curso de la enfermedad durante y después de la infección primaria (Carvalho & Da Fonseca 2004; Goon & Bangham 2004).

La proteína tax, propia del virus HTLV-I aumenta la producción de algunas citoquinas y receptores envueltos en el crecimiento de células T tales como la IL-2, IL-2receptor, IL-15 y el GM-CSF. La IL-15 juega un rol importante en la persistencia de células CD8 en pacientes con HAM/PET, la expresión del RNAm de esta interleuquina en estos pacientes es elevada y se asocia a la prevención de la apoptosis, así como a contribuir con la proliferación de linfocitos (Waldmann *et al.*, 2001).

A nivel de la respuesta inmune celular provocada por el virus HTLV-I se sabe que es ocasionada por el linfocito T citotóxico (CTL), el cual suprime la frecuencia de células que expresan la proteína Tax, esta proteína es el blanco del CTL específico a HTLV-I, por lo que en individuos con baja carga proviral la vigilancia del linfocito T citotóxico es efectiva (Banghan & Osame 2005).

HTLV-I infecta predominantemente a células T, aunque también se ha reportado infección a células B, macrófagos, células dendríticas así como a células epiteliales (De Revel *et al.*, 1993; Knight *et al.*, 1993). Además induce la activación y proliferación espontánea de linfocitos T, dando lugar a la respuesta de células T helper tipo 1 (Th1) que implica la producción de citoquinas de tipo 1 aumentando la producción de TFN- $\alpha$  y IFN- $\gamma$ , de manera que decrece la respuesta de células T helper tipo 2 (Th2) (Carvalho & Da Fonseca 2004; Porto *et al.*, 2004).



## 10. GENERALIDADES DE STRONGYLOIDIOSIS



**Figura 8:** Larva rhabditiforme de *Strongyloides stercoralis* fijada con lugol a 400x, (Fuente: IMT. DAC 2008)

### Definición:

Infección producida generalmente por el nemátodo *Strongyloides stercoralis* (Fig. 8), y en algunos casos por *Strongyloides fuelleborni* (Flores *et al.*, 2001). La Estrongyloidiosis predomina en los países de climas tropicales y subtropicales en áreas rurales y suburbanas, principalmente de bajo nivel socioeconómico donde las condiciones del suelo y humedad ambiental favorecen el desarrollo de la fase vida libre del parásito (Figuera *et al.*, 2002)

### Biología del parásito:

Es un nemátodo filariforme pequeño de 2 a 3 mm de largo por 50µm de diámetro (Atías, 2001) que vive en las vellosidades intestinales y es aquí donde deposita sus huevos. De los huevos emergen la primera larva rhabditiforme, que sale al exterior con las heces, raramente encontramos los huevos en heces.

En el medio externo se desarrolla la larva L2 rhabditiforme que puede seguir 2 rutas: Desarrollar a L3 filariforme, que es la forma infectante o en su forma de vida libre que continuará su desarrollo a larva 4 y luego a adulto (macho o hembra). Las larvas infectantes ingresan por la piel y realizan el ciclo de Looss, aproximadamente a los 30 días de su ingreso en el huésped, ya se podrán detectar en las heces la presencia de la larva L1 rhabditiforme (Arango, 1998).

*Autoinfección:* Cuando las larvas evolucionan hacia las formas infectantes dentro del intestino o reingresan al hospedero por la región perianal (Anexo 3).

### **Diagnóstico:**

El diagnóstico de esta parasitosis se basa principalmente en la detección de larvas en las heces, es necesario realizar exámenes seriados para obtener una mayor sensibilidad del método (Figuera *et al.*, 2002). La técnica mayormente usada es el método de Baerman modificado (Lumbreras, 1963). Sin embargo, tenemos otros métodos de diagnóstico como el cultivo de Harada Mori, cultivo en agar o en carbón vegetal y también métodos serológicos, como la técnica de ELISA.

Según el metaanálisis realizado por Huapaya *et al.*, 2002 llegaron a la conclusión de que el método de Baerman, debe ser la primera prueba de tamizaje para la detección del parásito y que puede ser complementada con un cultivo de heces, que resulta ser accesible a diversos niveles de atención de salud por su bajo costo, teniendo como principal desventaja el mayor tiempo de evaluación del paciente.

## Inmunología de la coinfección de HTLV-I y Estrongyloidosis

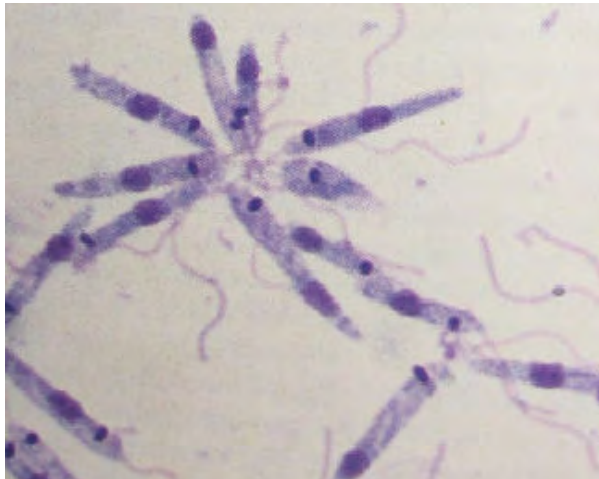
Los pacientes coinfectados con *Strongyloides stercoralis* y el virus HTLV-I tienen una respuesta inmunológica modificada y esta coinfección tiene implicancias clínicas para el desarrollo de la Estrongyloidosis.

La alta producción de INF  $\gamma$  en pacientes coinfectados decrece la producción de IL-4, IL-5, IL-13 e Ig E, moléculas que participan en el mecanismo de defensa del hospedero contra los helmintos (Goon & Bangham 2004). Existe una marcada disminución en la Ig E parásito específica la cual es altamente asociada con la severidad de la infección helmíntica (Peláez *et al.*, 2005). Son estas alteraciones inmunológicas inducidas por HTLV-I las que facilitan el desarrollo de un síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* (Carvahlo & Da Fonseca 2004).

Mas aún, esto baja la eficacia en el tratamiento de *Strongyloides stercoralis*, se sabe que tanto la Ivermectina como el Tioalbendazol son la primera opción terapéutica en esta infección (Huapaya *et al.*, 2003). En el estudio realizado en el Perú por Terashima *et al.*, (2002) cerca del 75% de los pacientes que fallaron al tratamiento con Ivermectina o Tioalbendazol fueron positivos para HTLV-I.

Las alteraciones en la respuesta inmune de *Strongyloides stercoralis* y el decrecimiento de la eficacia de las drogas antiparasitarias son responsables del incremento en la prevalencia del parásito entre los individuos coinfectados con HTLV-I y marcan la infección viral como el más importante factor de riesgo para la diseminación de *Strongyloides stercoralis* (Anexo 4).

## 11. GENERALIDADES DE LEISHMANIOSIS



**Figura 9:** Promastigotes de *Leishmania sp* coloreados con Giemsa formando una roseta a 400x (Fuente: Lawrence & Thomas 1990).

### Definición:

En el Perú, la leishmaniosis sudamericana es una enfermedad que se limita a los valles interandinos y áreas selváticas (Anexo 5) con microclimas que favorecen la propagación del insecto vector *Lutzomyia sp* siendo las principales especies *L. verrucarum* y *L. peruensis*; los reservorios vertebrados como los roedores, sirven de fuente de infección (Atías, 2001).

La Leishmaniosis tegumentaria se presenta bajo dos formas clínico epidemiológicas distintas conocidas como *uta* y *espundia*, siendo la primera de naturaleza benigna relacionada mayormente a niños y la segunda es más severa, de modo tal que las lesiones se dispersan en la mucosa nasofaríngea y se presenta en adultos (Canario-Fernández *et al.*, 1995).

En la lesión correspondiente a la entrada del parásito se inicia una reacción inflamatoria en el tejido conectivo y se forma una pápula. Posteriormente se produce una ulceración y necrosis de la dermis (Sánchez *et al.*, 2004).

## Biología del parásito:

Todos los protozoos del género *Leishmania* (Fig. 9) poseen un ciclo de vida similar, siendo el vector principal para el nuevo mundo *Lutzomyia*. En los huéspedes vertebrados los amastigotes se reproducen intracelularmente por fisión binaria y se localizan principalmente dentro de los macrófagos, estos amastigotes al romper las células invaden rápidamente otras. En el caso de los huéspedes invertebrados (*Lutzomyia*) los promastigotes se encuentran en las glándulas salivales, estadio en el que ingresa al vertebrado al ser picado por la hembra vectora sobre la piel formando una pequeña pápula e ingresando a los macrófagos en la dermis. Las células histiocitarias infectadas pueden tener varios amastigotes, por lo que al romperse, los amastigotes quedan libres y pueden invadir nuevas células (Sánchez *et al.*, 2004; Botero, 2006) (Anexo 6).

La mayoría de las lesiones se encuentra a nivel de la mucosa, existiendo atrofia cutánea y desaparición de la dermis. En las formas anérgicas no hay necrosis y los parasitosis se multiplican en gran cantidad dentro de los histiocitos o macrófagos conllevando a un estado subclínico.

## Diagnóstico:

El diagnóstico de esta parasitosis se basa principalmente en la detección a través de un examen directo por medio de frotices utilizando un escalpelo para tener una muestra con poca profundidad que permita observar el estadio de amastigote. Sin embargo, tenemos otros métodos diagnósticos tales como la prueba de intradermoreacción de Montenegro, la cual consiste en la aplicación de un antígeno compuesto por suspensión de promastigotes procedentes de cultivos. Estos parásitos se aplican intradérmicamente en el paciente de manera que entre las 48 y 72 horas se hace la lectura.

También se emplean pruebas serológicas, como la técnica de ELISA e Inmunofluorescencia indirecta (IFI) para la detección de anticuerpos circulantes (Atías, 2001).

## 12. GENERALIDADES DE TRIPANOSOMIOSIS



**Figura 10:** Frotis de *Trypanosoma cruzi* en el estadio de tripomastigote teñido con Giemsa a 400x (Fuente: Lawrence & Thomas 1990)

### Definición:

*Trypanosoma cruzi* es un protozooario hemoflagelado, agente causal de la enfermedad de Chagas, una de las más importantes enfermedades zoonóticas endémicas de Latinoamérica por su alta morbilidad y mortalidad (Storino & Milei 1994). Aproximadamente el 30% de los individuos infectados con *Trypanosoma cruzi* (Fig. 10) desarrollan cardiopatía, megaesófago y megacolon. El parásito es transmitido a humanos principalmente por las excretas de insectos triatominos siendo el vector principal en el sur *Triatoma infestans* (Guillén *et al.*, 1989).

### Biología del parásito:

El parásito al penetrar al hospedero, por lesiones en la piel o mucosa, puede invadir gran variedad de células, donde se transforma para dar lugar al amastigote, el cuál es la forma replicativa intracelular. Eventualmente, estas formas intracelulares dan lugar al estadio de tripomastigote para diseminarse a otras células y tejidos. Durante esta fase sanguínea puede ser ingerido por el transmisor *T. infestans*, chinche de la familia Reduviidae. Dentro del vector, el tripomastigote se transforma en epimastigote, forma móvil y replicativa en el intestino medio; esta última es la que se reproduce más fácilmente en cultivos convencionales para *T. cruzi* (Anexo 7).

## **Epidemiología de la Enfermedad de Chagas:**

Se ha reportado una alta incidencia (14.8%) de personas infectadas con *T. cruzi* incidencia en Nazca (Solís *et al.*, 2003), en Cajamarca de 11.38% (Escalante & Angulo 1995) y en Arequipa de 4.7% (Bowman *et al.*, 2008).

En el Perú desde 1997 es obligatorio el tamizaje de los donantes de sangre para evitar la transmisión de *Trypanosoma cruzi*, y a partir de 1999 es obligatoria la vigilancia de la enfermedad de Chagas o Tripanosomiosis americana en todo el territorio, anteriormente sólo era de notificación regional. La distribución de esta enfermedad abarca varios departamentos como: Amazonas, Arequipa, Cajamarca, Ica, Moquegua, San Martín y Tacna (Mendoza *et al.*, 2005) (Anexo 8).

La enfermedad en etapa crónica incrementa la carga social de un país o región endémica al reducir la capacidad laboral y la esperanza de vida de la población económicamente activa. Una tercera parte de los infectados quedan discapacitados como consecuencia de daños cardíacos, y los que desarrollan la etapa crónica están en riesgo de muerte (Cabrera, 2007).

## **Diagnóstico:**

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas se basa en dos elementos fundamentales: La detección del parásito (*Trypanosoma cruzi*) y la búsqueda de moléculas relacionadas con la respuesta inmune del huésped (anticuerpos).

En la fase aguda de la enfermedad, los exámenes de laboratorio de mejor posibilidad diagnóstica son aquellos que detectan a *Trypanosoma cruzi* en sangre periférica, tal es el caso del Frotis sanguíneo y el Xenodiagnóstico (Schenone *et al.*; 1969).

En el periodo crónico de la infección, el diagnóstico se basa en la búsqueda de anticuerpos específicos anti-*T. cruzi* detectados por pruebas serológicas como la reacción de Hemaglutinación indirecta (RHAI), Inmunofluorescencia indirecta (IFI), ELISA, Western blot entre otras (Lorca, 1995).

### **III. ANTECEDENTES DE COINFECCIÓN:**

Actualmente se manejan dos hipótesis acerca del origen de la coinfección, la primera aduce que la infección parasitaria a lo largo del tiempo puede promover la infección por HTLV-I, la segunda que la inmunidad debilitada en el hospedero permite la proliferación del parásito (Nakada *et al.*, 1984).

Nakada *et al.*, en 1984 realizaron un estudio en Okinawa, Japón, área de alta prevalencia tanto para HTLV-I como para *Strongyloides stercoralis*, donde se reportó que el 60% de coinfección se dio entre los pacientes portadores de *Strongyloides* y los HTLV-I positivos. En el caso del grupo control, pacientes aparentemente saludables, sin desorden hematológico, resultaron positivos a HTLV-I en un 20%. De manera que en 1987, Yamaguchi *et al.*, demostraron que la infección producida por *Strongyloides stercoralis* es uno de los cofactores de HTLV-I provocando mayor agresividad en la patogénesis de la leucemia de células T (ATL).

En Jamaica, Robinson *et al.*, en 1994 evidencian que la infección de HTLV-I esta asociada significativamente con el incremento de la frecuencia de la larva de *Strongyloides stercoralis*, reportando un 58.8% de coinfección mientras que en los pacientes negativos a *S. stercoralis* solo un 8.9%. Años después Adedayo *et al.* (2001) reportaron un caso fatal de estrongyloidiosis asociada a HTLV-I, provocando en el paciente una infección severa de ileocolitis, absceso pyogénico y pleuritis. Los autores concluyen que la inmunosupresión causada por HTLV-I predispone al paciente a la invasión del parásito.

Porto *et al.* (2001) reportan en Brazil la influencia de HTLV-I en pacientes que presentaban cuadros de estrongyloidiosis, demuestran que la infección con HTLV-I reduce significativamente la sensibilidad del test de la IgE parásito-específica de un porcentaje de 82.5% a 55.5% en pacientes coinfectados. Adicionalmente documentan que la coinfección con HTLV-I reduce en un 33.5% la hipersensibilidad inmediata del skin test para la diagnóstico de *Strongyloides stercoralis*.



En Medellín Colombia, Peláez *et al.* (2005) reportan el caso de un niño, procedente de un área de alta prevalencia de paraparesia espástica tropical (PET), que presentaba la asociación del síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* con eosinofilia grave y estado de inmunosupresión, evidenciando a través del Inmunoblot la presencia de HTLV-I.

En el mismo año en Brazil, reportaron un caso atípico de Estrongyloidiosis asociada a HTLV-I, observándose la diseminación del parásito en el tracto genitourinario ocasionando dolor perineal, detectando en el semen todos los estadios del parásito mientras que en la orina solo larvas rhabditiformes, esto provocó en el paciente infertilidad. Concluyeron que las alteraciones en la respuesta inmunológica inducida por HTLV-I predispone el desarrollo de Estrongyloidiosis diseminada (Porto *et al.*, 2005).

Algunos autores han descrito la asociación de estas dos enfermedades en el Perú, tal es el caso de Gotuzzo *et al.* (1999) quienes realizaron un estudio en Lima, determinando que los pacientes que presentaban hiperinfección de *Strongyloides stercoralis* estaban asociados significativamente a la infección de HTLV-I en un 85.7%, mientras que los pacientes que adolecían de una infección intestinal leve solo en un 9.7%. Los autores concluyen que la hiperinfección de *Strongyloides stercoralis* entre los pacientes peruanos son altamente asociados con la infección de HTLV-I.

Con respecto a los casos relacionados a escabiosis, Daisley *et al.* (1993) reportaron en España el caso de una paciente que sufría de una hiperinfección de sarna noruega que era intratable, a su vez se encontró que era seropositiva a HTLV-I. Los autores consideran que esta parasitosis podría ser un indicador pre-diagnóstico a la infección de HTLV-I pudiendo desencadenar leucemia de células T de adulto (ATL).

Posteriormente, Del Giudice *et al.* (1997) en la Guyana Francesa muestran que el 100% (6/6) de los pacientes que presentaban sarna noruega eran HTLV-I seropositivos, de los cuales 4 desarrollaron ATL, sugiriendo que la ocurrencia de sarna noruega con infección latente de HTLV-I puede presentar un signo de inmunosupresión marcada relacionada a ATL. Sin embargo, son necesarios mayores estudios que expliquen esta asociación.

En el Perú, Blas *et al.* (2003) reportaron por primera vez 3 casos de sarna noruega y paraparesia espástica tropical (PET) relacionados a HTLV-I, siendo el único antecedente para la infección de esta parasitosis ser portador del virus. Además en los pacientes inmunocomprometidos la alteración de la inmunidad celular, explica la escasa sintomatología, permitiendo al parásito una replicación masiva.

Posteriormente, se publicó un estudio que consideró a 23 pacientes diagnosticados con sarna noruega en 6 hospitales de Lima, donde el 69.6% de los mismos presentaron coinfección con HTLV-I. Los autores consideran que HTLV-I es un importante cofactor relacionado a la sarna noruega en el Perú (Blas *et al.*, 2005).

En relación a la Leishmaniosis, Lenis *et al.* (1999) realizan un estudio en Colombia en pacientes con manifestaciones clínicas de Leishmaniosis tegumentaria donde reportan un 4.3% de coinfección con HTLV-I en sólo pacientes con casos subclínicos. Sugiriendo que es necesario profundizar estudios sobre el tema.

Con respecto a los estudios relacionados a la coinfección entre HTLV y Tripanosomiosis en Paraguay, Ferrer *et al.* (2003) reportaron que los individuos afectados con HTLV-II fueron 2.28 veces más seropositivos a *Trypanosoma cruzi* (71/121) 58.7% que los pacientes HTLV -II seronegativos (159/559) 28.4%, siendo importante realizar más investigaciones acerca de esta coinfección.

## **IV. MATERIALES**

### **1. Material biológico:**

Se trabajó con un total de 119 sueros de pacientes con diagnóstico clínico-serológico de parasitosis de los cuales, 26 muestras serológicas procedentes del laboratorio de Parasitología Médica del IMT D.A.C, fueron de pacientes con sospecha de Strongyloidosis; 17 sueros corresponden a pacientes que acudieron al programa de Leishmaniosis del IMT y 76 muestras fueron de pacientes que acudieron al laboratorio de Serología y Bioquímica Parasitaria para descartar Tripanosomiosis.

### **2. Material de laboratorio:**

#### ***\*Reactivos y/o Soluciones***

- Kit ELISA HTLV-I/II Vironostika, Países Bajos
- Kit Inmunoblot INNOLIA<sup>TM</sup> HTLV-I/II Innogenetics
- Colorante Giemsa
- Alcohol metílico
- Lugol
- NaCl al 0.85%

#### ***\* Material de vidrio***

- Balones de 50 ml. 250 ml
- Beakers 50,100,250,1000 ml
- Depósitos de descarte
- Enlarmeyeres 50,100, 250, 1000 ml
- Fiola
- Láminas
- Pipetas Pasteur
- Placas petri
- Probetas 10,50,100,250,500 ml
- Tubos de pirex 13 x 100 mm
- Viales 10 y 12 ml

***\*Material de plástico:***

- Bolsa plástica estéril
- Colador
- Copa de plástico
- Criotubos
- Guantes estériles
- Parafilm
- Tips de 10,100, 200,1000  $\mu$ l
- Tubos Eppendorf de microcentrífuga de 0.5ml, 1.5ml
- Pocillo multicanal

***\*Equipos***

- Autoclave
- Balanza analítica
- Centrifugadora: Deckman
- Congeladora: Electrolux
- Destilador de agua
- Incubadora de 37 °C SELECTA
- Lectora de placas de Elisa a 450 nm: BIORAD
- Micropipetas de 20,200, 1000  $\mu$ l
- Micropipeta multicanal 200  $\mu$ l
- Microscopio
- Phmetro análogo: Orion
- Pipeta multicanal
- Refrigeradora: Coldex
- Vortex: Mixer Model V-M300

***\*Otros:***

Algodón, alcohol, etiquetas de codificación, gasa, lejía, plumones indelebles y pinzas.

## V. METODOLOGÍA

### *1. Tipo de estudio y diseño de investigación*

El presente estudio fue de tipo prospectivo sobre la seroprevalencia de HTLV-I en pacientes con diagnóstico clínico parasitológico del Instituto de Medicina Tropical - UNMSM. A través de fichas clínico-epidemiológicas se recopilieron datos relevantes de manera que se indican datos demográficos tales como: el lugar de procedencia, ciudades visitadas, factores de riesgo para contraer la infección, donaciones sanguíneas previas, edad y sexo entre otras, de manera que se pueda identificar el o los factores de riesgo que hizo que desarrolle la enfermedad. La información fue complementada, en algunos casos, revisando las historias clínicas de los pacientes (Anexo 9).

### *2. Variables de estudio*

#### 2.1 Dependientes

- Serología para HTLV-I/II
- Diagnóstico de las parasitosis (*Estrongyloidiosis, Leishmaniosis y Tripanosomiosis*)

#### 2.2 Independientes

- Edad
- Sexo
- Lugar de procedencia

### 3. Parte experimental

#### 3.1 Primera etapa: Serología y/o Detección parasitaria

##### 3.1.1 Diagnóstico de Strongyloidosis

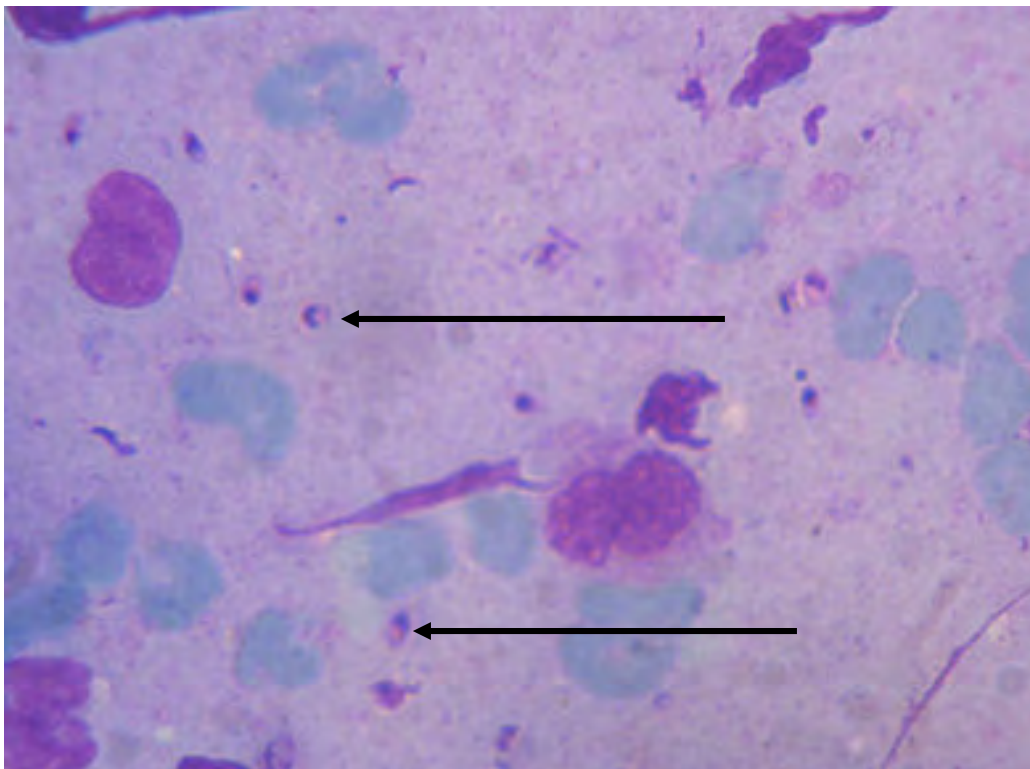
Se analizaron 26 muestras de heces procedentes del Laboratorio de Parasitología médica del IMT D.A.C (Anexo 10). Las muestras fueron tamizadas por el método de Baermann modificado, esta técnica de diagnóstico es de alto rendimiento ya que permite la detección de larvas de *Strongyloides sp* en los casos con sospecha clínica epidemiológica. Con este método se alcanza una sensibilidad cercana al 100% (Lumbreras, 1963) (Fig. 11; Anexo 11).



**Figura 11: Larvas Rhaditiformes de *Strongyloides stercoralis*** obtenidos por el método de Baermann modificado. Se muestra el extremo puntiagudo de las larvas (flecha) Laboratorio de Parasitología médica del IMT D.A.C. Vista a 100x.

### 3.1.2 Diagnóstico de Leishmaniosis

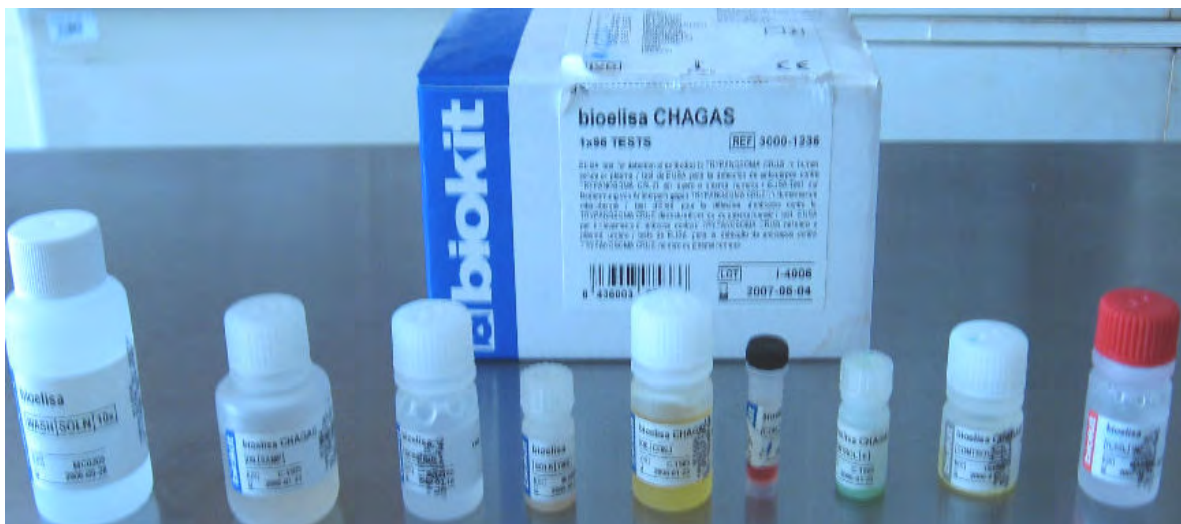
Se analizaron 17 muestras de suero, las que fueron facilitadas por el Instituto de Medicina Tropical “Daniel A. Carrión” a través del programa especial de Leishmaniosis (Anexo 12). Las muestras fueron tamizadas por el método directo de frotis, en el cual se puede observar la presencia de amastigotes de *Leishmania sp* (Fig.12; Anexo 13).



**Figura 12:** Amastigotes de *Leishmania sp* teñidos con coloración Giemsa en el Laboratorio de Parasitología médica del IMT D.A.C. Vista a 400x.

### 3.1.3 Diagnóstico de Tripanosomiosis

Se analizaron 76 muestras de suero procedentes de la seroteca del laboratorio de Serología y Bioquímica parasitaria del Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrión” (Anexo 14) preservados a  $-20^{\circ}\text{C}$  (Juscamaita *et al.*, 2004, Quintana *et al.*, 2004). Para detectar la Enfermedad de Chagas se realizó la técnica de Inmunoadsorción enzimática IgG, ELISA indirecto (Biokit Chagas, España) (Fig. 13) que permite determinar la presencia de anticuerpos IgG anti-*T.cruzi*. Las muestras fueron consideradas positivas si la densidad óptica era mayor al valor del cutoff.



**Figura 13: BioKit ELISA CHAGAS:** Empleado para la detección de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* en el Laboratorio de Serología y Bioquímica parasitaria IMT D.A.C.



### 3. 2 Segunda etapa: Evaluación serológica del virus linfotrópico de células T de Humano tipo 1 (HTLV-I)

#### 3.2.1. ELISA HTLV-I/II

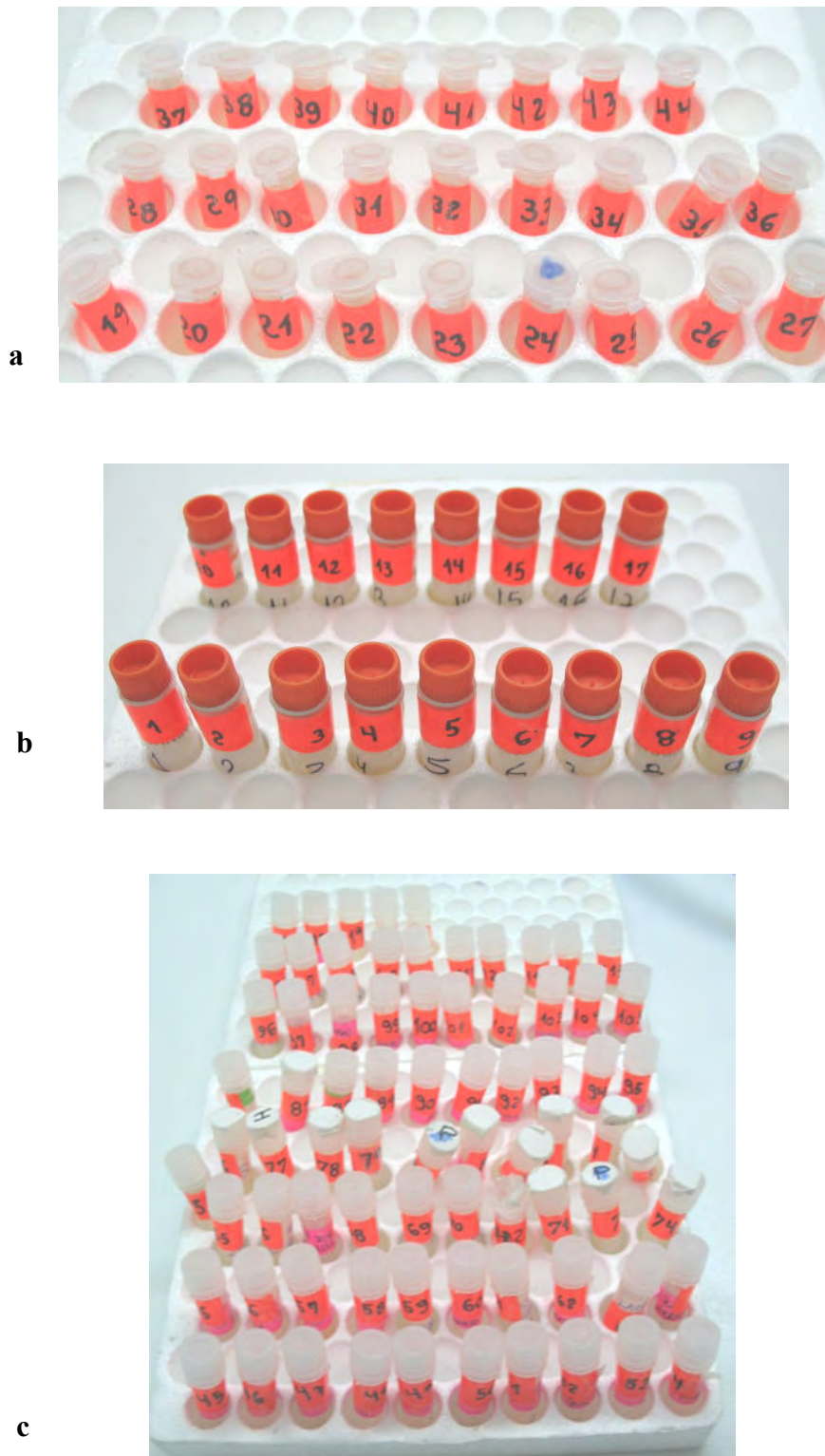


**Figura 14:** Reactivos del Kit Vironostika HTLV-I/II: para la detección de anticuerpos del virus HTLV realizado en el Laboratorio de Virología Clínica y Molecular- Fac. Ciencias Biológicas

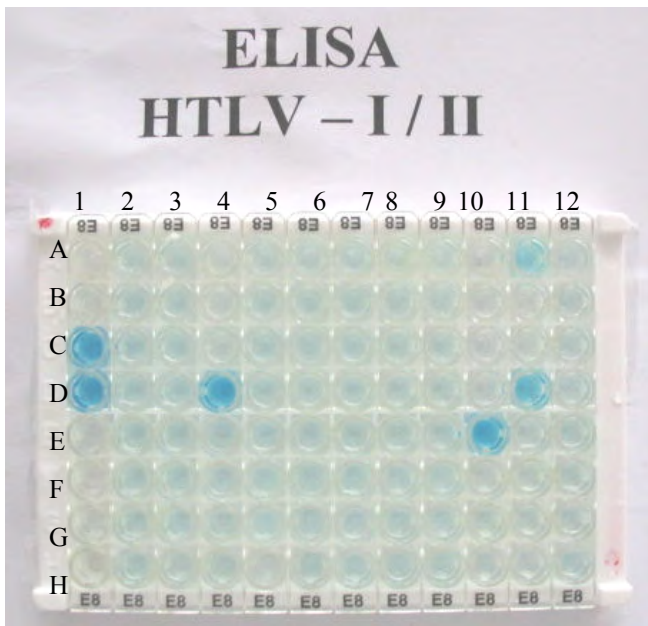
Se analizó 119 muestras de suero mediante el ensayo de inmunoabsorción enzimática ELISA (Vironostika HTLV I/II, Países Bajos), para determinar la presencia de anticuerpos IgG anti-HTLV-I/II (Fig. 14; 15).

Los pocillos de las tiras microelisa están recubiertas con antígenos HTLV-I y HTLV-II purificados en fase sólida. A dichos pocillos se les añade las muestras de suero a analizar. Si en una muestra están presentes anticuerpos específicos contra HTLV-I/II, se formará un complejo estable con el antígeno que recubre el pocillo. Después de lavar para extraer todo el material no unido, se añade la inmunoglobulina Ig G anti-humana conjugada con peroxidasa de rábano (HRP) y, si el complejo antígeno/anticuerpo está presente, el conjugado se unirá con el complejo. Después del segundo lavado se añade el sustrato enzimático TMB (Tetrametilbencidina) y el cromógeno. Esta solución desarrollará una coloración azul, que se vuelve amarilla cuando la reacción se detiene con ácido sulfúrico, si la muestra es positiva.

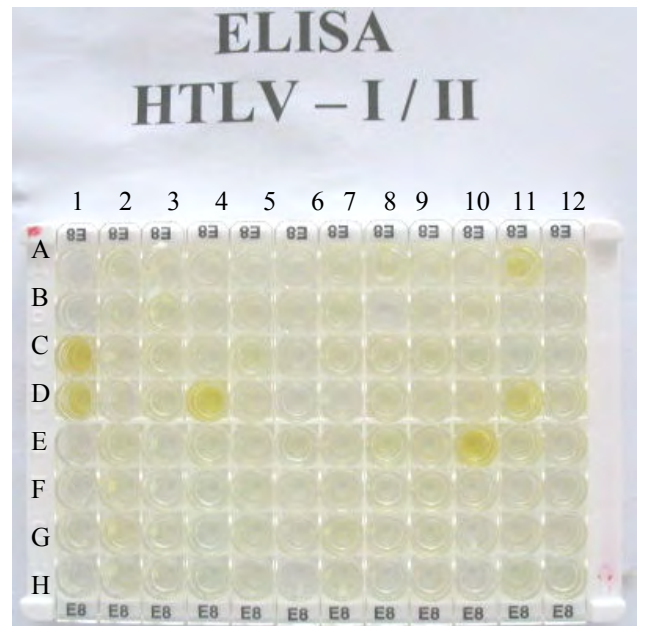
Este ensayo fue conducido y los resultados evaluados de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Anexo 15). Al realizar el ELISA, las muestras con valores de absorbancia que igualan o son mayores que el valor del cutoff fueron consideradas como reactivas (Fig. 16; 17).



**Figura 15: Sueros de pacientes analizados por la técnica de ELISA HTLV-I/II**  
a) Muestras de sueros de pacientes con diagnóstico de Estrongyloidosis  
b) Muestras de sueros de pacientes con diagnóstico de Leishmaniosis  
c) Muestras de sueros de pacientes con diagnóstico de Tripanosomiosis



a

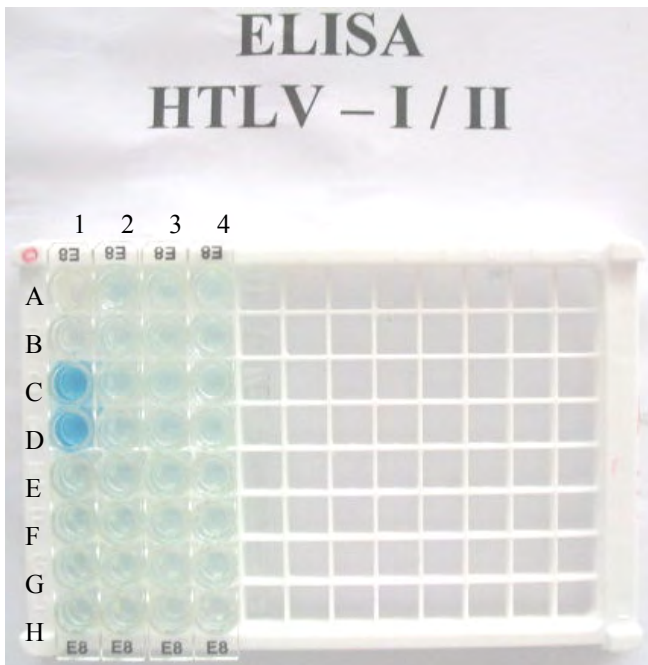


b

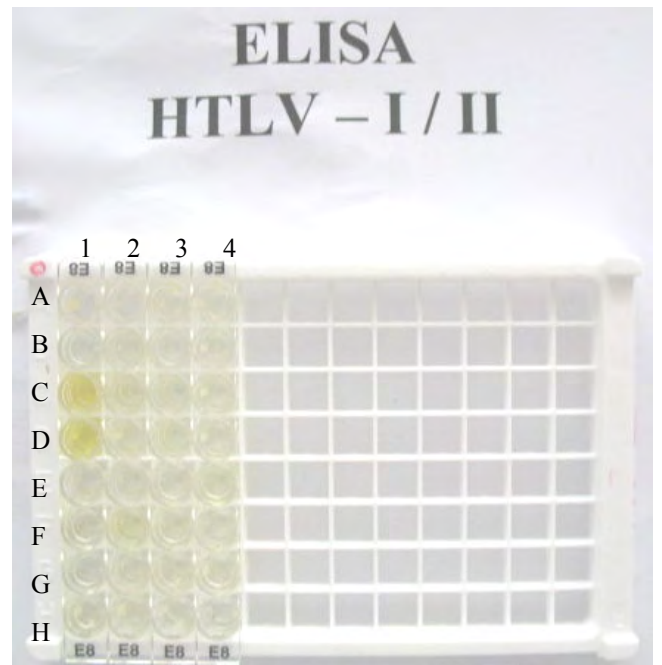
**Figura 16: Resultado Placa 1 de Elisa HTLV-I/II**

a) Con el sustrato-cromógeno TMB se observa un color azul intenso en los controles positivos (1C, 1D) así como en las muestras problema 4 D, 10E y 11D, siendo indeterminada la muestra 11A. El blanco (1A) y el control negativo (1B) son incoloros.

b) Con la solución de parada  $H_2SO_4$  1M se observa un color amarillo intenso en los controles positivos y en las muestras positivas.



a



b

**Figura 17: Resultado Placa 2 de Elisa HTLV-I/II**

a) Con el sustrato-cromógeno TMB se observa un color azul intenso en los controles positivos (1C, 1D), Sin embargo, no se observan muestras positivas para esta placa. El blanco (1A) y el control negativo (1B) son incoloros.

b) Con la solución de parada  $H_2SO_4$  1M se observa un color amarillo intenso en los controles positivos.

### 3.2.2 Inmunoblot HTLV I/II



**Figura 18: Kit empleado para la detección de anticuerpos contra el virus HTLV-I/II  
Inmunoblot INNO-LIA™**

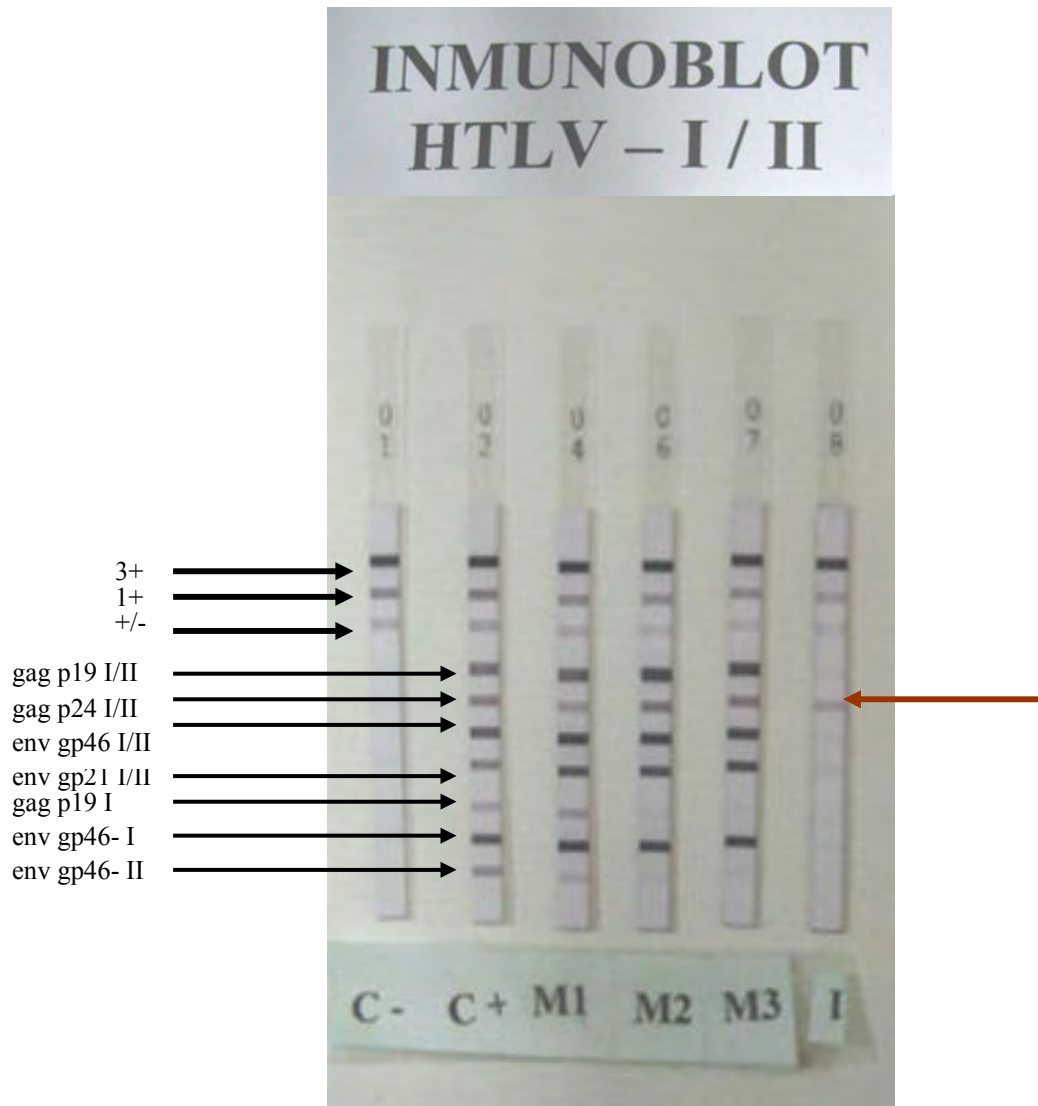
Se analizaron 4 muestras seropositivas por la técnica de ELISA, este ensayo fue conducido y los resultados evaluados de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Anexo 16).

INNO-LIA™ HTLV-I/II score es un inmunoensayo enzimático en tira (Fig. 18), que utiliza antígenos definidos derivados de proteínas inmunodominantes procedentes de HTLV-I/II para confirmar la presencia de anticuerpos contra el virus linfotrópico de células T de Humano tipo I (HTLV-I) y tipo II (HTLV-II).

Los antígenos utilizados son proteínas recombinantes altamente purificadas y fijadas sobre una membrana de nylon. Las secuencias seleccionadas permiten la detección de anticuerpos con una amplia especificidad para todos los antígenos conocidos del virus HTLV. La antigenicidad exhibida por estas proteínas es común a los anticuerpos para HTLV-I y HTLV-II, lo que permite realizar la confirmación a un solo ensayo. Se aplica como antígenos sin especificidad dos bandas gag (p19 I/II, p24 I/II) y dos bandas env (gp46 I/II, gp21 I/II). Adicionalmente, se emplea 1 banda para cada antígeno específico de tipo HTLV-I (gag p19-I, env gp46-I) y para HTLV-II (env gp46-II).



En cada tira se incorporo 4 líneas de control, un control negativo: (Estreptavidina) y tres líneas de control positivo (3+, 1+, +/-) (Fig. 19).



**Figura 19: Tiras analizadas con la técnica de Inmunoblot HTLV-I/II INNO-LIA™.** Donde en el control negativo (C-) se evidencian las bandas de intensidad (3+,1+,+/-); en el control positivo (C+) se observan las bandas sin especificidad gag (p19 I/II y p24 I/II) y dos bandas env (gp46 I/II y gp21 I/II). Asimismo, las bandas específicas son la env gp46-I, específica para HTLV-I y las banda env gp46-II específica para HTLV-II. Las muestra M1, M2 y M3 son positivas para HTLV-I y la muestra I, es considerada indeterminada ya que solo presenta reactividad a la banda gag p24 I/II.

#### **4. Análisis estadístico.-**

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el software SPSS 12.0 (Verdonck *et al.*, 2004). En él se realizó el análisis de ANOVA para determinar si hay diferencias significativas entre las variables analizadas (edad y sexo). Se consideró un valor estadístico significativo si  $p < 0.05$  y altamente significativo si  $p < 0.01$  (Hazzard, 1999). A su vez se realizó el análisis de correlación de Pearson para apreciar si existe asociación entre la enfermedad parasitaria y la infección por el virus HTLV.

## VI. RESULTADOS

### a) Análisis de las enfermedades parasitarias: *Estrongyloidosis*, *Leishmaniosis* y *Tripanosomiosis* referente a las variables edad, sexo y procedencia

Los resultados obtenidos del análisis de positividad de las muestras colectadas se muestran en la Tabla 3. Del total de muestras analizadas el 61.54%, 23.53% y 60.53% fueron positivos para *Estrongyloidosis*, *Leishmaniosis* y *Tripanosomiosis* respectivamente.

**Tabla 3. Resultados obtenidos del análisis de positividad de las muestras de *Estrongyloidosis*, *Leishmaniosis* y *Tripanosomiosis* en el presente estudio.**

<sup>(1)</sup> Método de Baermann modificado; <sup>(2)</sup> Método de de frotis y <sup>(3)</sup> Método de ELISA indirecto

Parasitosis	Total de muestras analizadas	Total de Positivos	%
<i>Estrongyloidosis</i>	26	16 <sup>(1)</sup>	61.54
<i>Leishmaniosis</i>	17	4 <sup>(2)</sup>	23.53
<i>Tripanosomiosis</i>	76	46 <sup>(3)</sup>	60.53

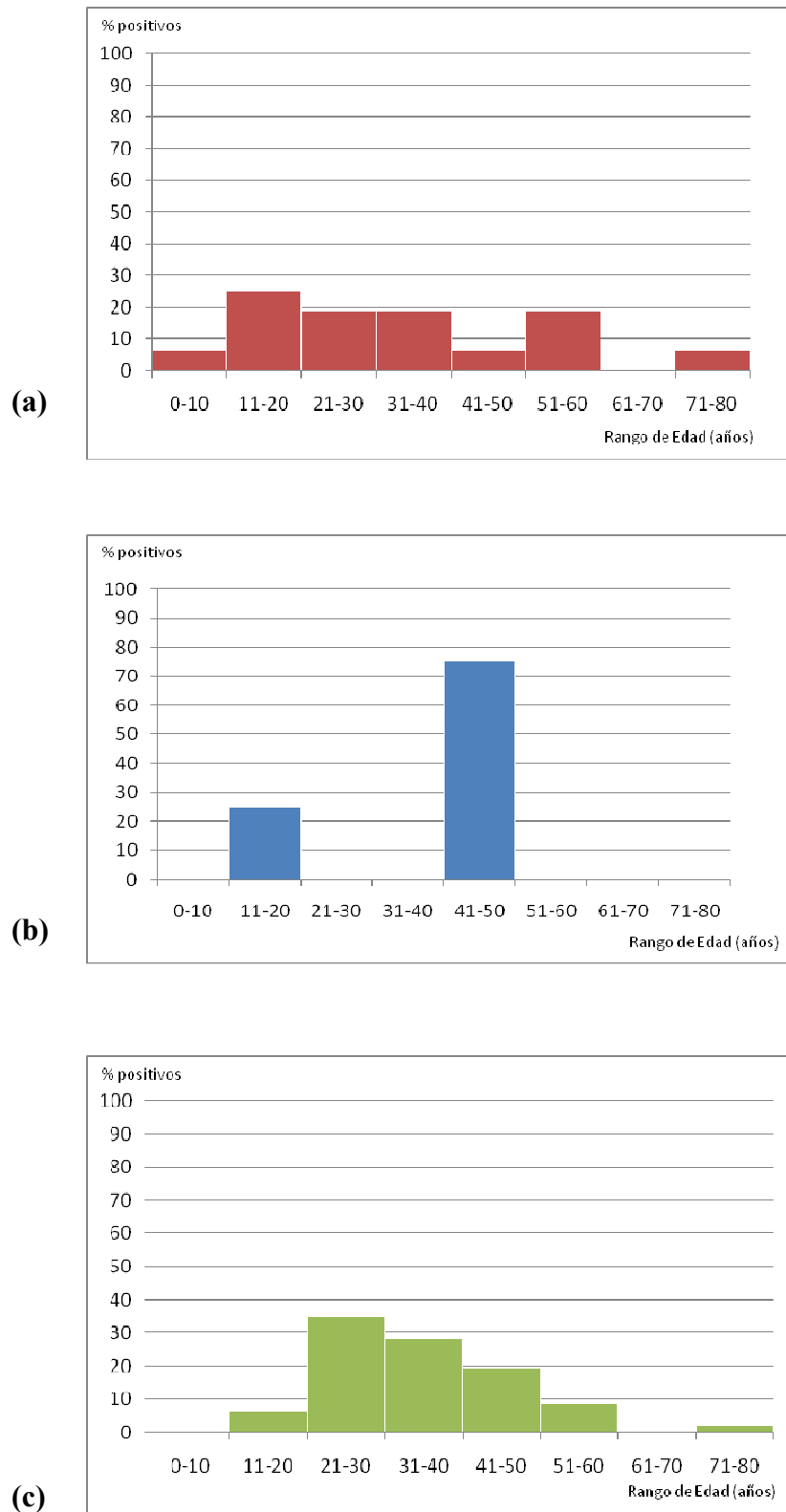
A partir de estos datos se realizó un análisis de frecuencia de estas infecciones parasitarias según la edad (Fig. 20a, 20b, 20c; 21). En la Tabla 4 se puede apreciar que el rango de edad de mayor frecuencia de infección es 11 y 20 años para *Estrongyloidosis* (25%), entre 41 y 50 años para individuos con *Leishmaniosis* (75%), y de 21 y 30 años para pacientes con *Tripanosomiosis* (34.78%).



**Tabla 4.- Frecuencia de individuos positivos para Estrongyloidiosis, Leishmaniosis y Tripanosomiosis de acuerdo al rango de edad**

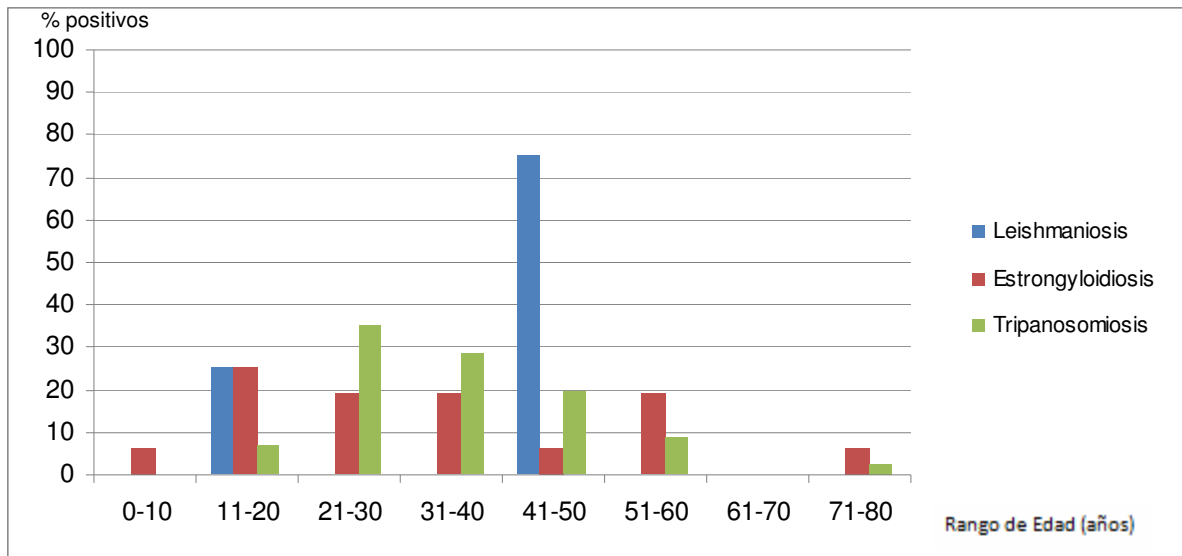
<b>Parasitosis</b>	<b>Estrongyloidiosis</b>	<b>Leishmaniosis</b>	<b>Tripanosomiosis</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
0-10	6.25 (1/16)		
11-20	25 (4/16)	25 (1/4)	6.52 (3/46)
21-30	18.75 (3/16)		34.78(16/46)
31-40	18.75 (3/16)		28.26 (13/46)
41-50	6.25 (1/16)	75 (3/4)	19.56 (9/46)
51-60	18.75 (3/16)		8.69 (4/46)
61-70			
71-80	6.25 (1/16)		2.17 (1/46)

El análisis ANOVA de los datos agrupados por rango de edad no mostró diferencias significativas entre los grupos de edades para Estrongyloidiosis; Leishmaniosis y Tripanosomiosis ( $p= 0.71$ ,  $p= 0.07$ , y  $p= 0.64$  respectivamente) (Anexo 17).



**Figura 20. Análisis de frecuencia de las infecciones parasitarias según el rango de edad**

(a) Individuos con Estrongyloidosis; (b) Leishmaniosis y (c) Tripanosomiosis. La frecuencia está expresada por el porcentaje de infecciones positivas de cada parásito según el rango de edad.

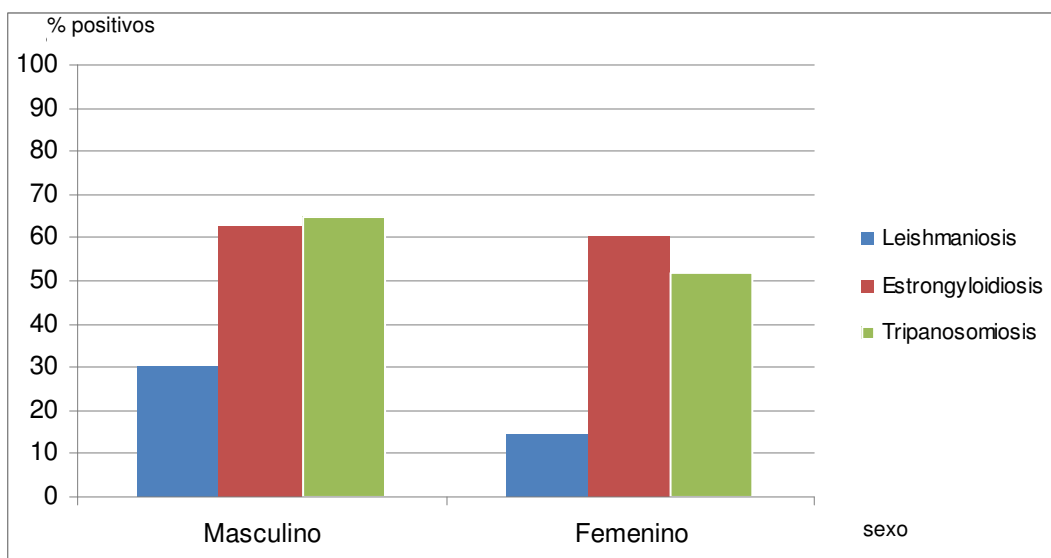


**Figura 21. Comparación de las frecuencias de las infecciones parasitarias según el rango de edad.** Strongyloidosis (rojo), Leishmaniasis (azul) y Tripanosomiasis (verde). La Frecuencia está expresada por el porcentaje de infecciones positivas de cada parasitosis según el rango de edad.

Igualmente, se analizó la frecuencia de infección de estos parásitos según el sexo de los pacientes (Tabla 5 y Fig. 22). Se puede apreciar que la frecuencia de infecciones positivas es más alta en los pacientes del género masculino para las tres infecciones analizadas, siendo más evidente en las infecciones de Leishmaniasis (30%) y Tripanosomiasis (64.7%). Sin embargo, a pesar de estas diferencias, el análisis estadístico de estos datos no muestra diferencias significativas referentes a la variable sexo ( $p = 0.90$ ,  $p = 0.48$  y  $p = 0.29$  para los datos correspondientes a Strongyloidosis, Leishmaniasis y Tripanosomiasis respectivamente) (Anexo 18).

**Tabla 5.- Frecuencia de individuos positivos de acuerdo al sexo en las muestras de Estrongyloidiosis, Leishmaniosis y Tripanosomiosis**

Sexo	Sexo	
	Masculino	Femenino
Parasitosis	%	%
<i>Estrongyloidiosis</i>	62.5(10/16)	60 (6/10)
<i>Leishmaniosis</i>	30(3/10)	14.28(1/7)
<i>Tripanosomiosis</i>	64.7(33/51)	52 (13/25)

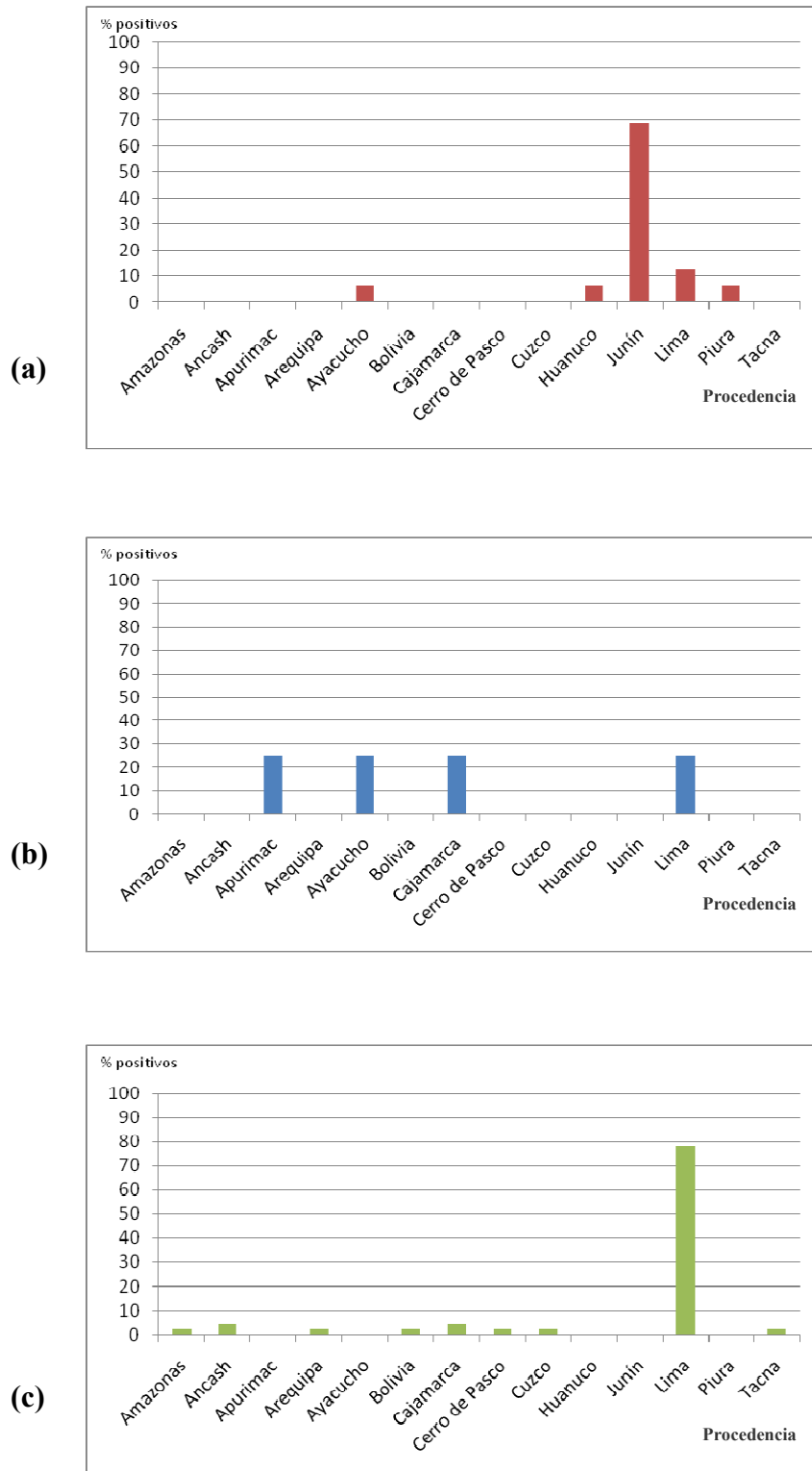


**Figura 22.- Frecuencia de individuos positivos para cada parasitosis de acuerdo al sexo**

El análisis de los pacientes positivos de cada parásito de acuerdo a la localidad de procedencia se encuentra graficado en la Fig. 23 y los datos presentados en la Tabla 6 respectivamente. En ella podemos apreciar que el mayor número de los casos positivos para Estrongyloidiosis se encuentran en el departamento de Junín (68.75%), para Leishmaniosis no se observa diferencia en la localidad de procedencia y en el caso de Tripanosomiosis, en Lima se observa 78.26%.

Tabla 6. Frecuencia de individuos positivos para cada parasitosis de acuerdo a la localidad de procedencia

Localidad	Parasitosis	<i>Estrongyloidosis</i>	<i>Leishmaniosis</i>	<i>Tripanosomiosis</i>
		%	%	%
Amazonas				2.17(1/46)
Ancash				4.35(2/46)
Apurimac			25(1/4)	
Arequipa				2.17(1/46)
Ayacucho		6.25(1/16)	25(1/4)	
Bolivia				2.17(1/46)
Cajamarca			25(1/4)	4.35(2/46)
Cerro de Pasco				2.17(1/46)
Cuzco				2.17(1/46)
Huanuco		6.25(1/16)		
Junín		68.75(11/16)		
Lima		12.5(2/16)	25(1/4)	78.26(36/46)
Piura		6.25(1/16)		
Tacna				2.17(1/46)



**Figura 23. Análisis de frecuencia de estas infecciones parasitarias según la localidad de procedencia de los pacientes para las enfermedades de *Estrongiloidosis* (a), *Leishmaniosis* (b) y *Tripanosomiosis* (c).** La Frecuencia está expresada por el porcentaje de infecciones positivas de cada parásito de acuerdo a la localidad.

**b) Análisis de la coinfección entre las enfermedades parasitarias y el virus HTLV-I/II**

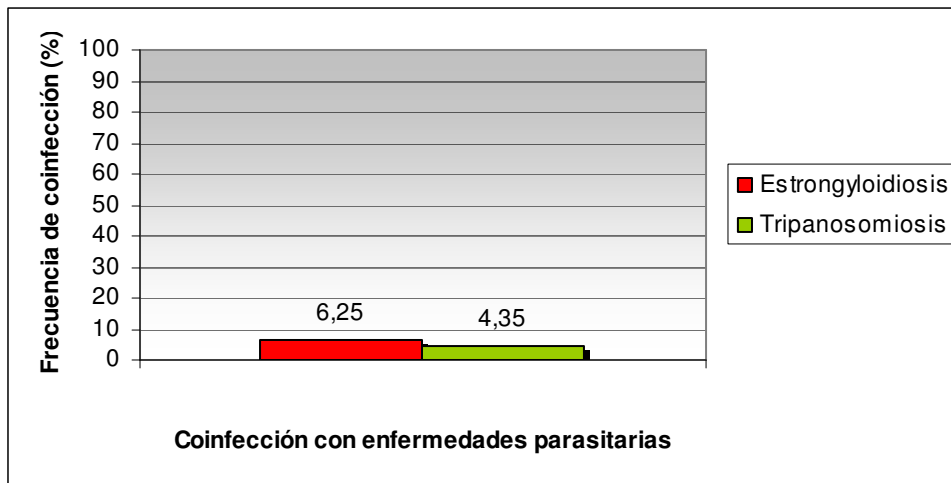
Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 7. Se puede apreciar la evidencia de coinfección únicamente en los pacientes que resultaron positivos para *Estrongyloidiosis* y *Tripanosomiosis*, con una frecuencia de coinfección de 6.25% y 4.35% para HTLV-I respectivamente (Fig. 24). Asimismo, se reportó un 0.84 %(1/119) de indeterminados, débilmente reactivos a la prueba de ELISA y al Inmunoblot.

El análisis de correlación HTLV-parásito no mostró significancia entre las variables ( $p=0.44$  y  $p=0.25$  en la correlación del HTLV-I/ *Estrongyloidiosis* y HTLV-I/ *Tripanosomiosis* respectivamente). Ninguna de las muestras correspondientes a individuos con *Leishmaniosis* mostró la presencia de HTLV I/II (Anexo 19).

**Tabla 7. Resultados obtenidos del análisis de coinfección entre HTLV-I y las parasitosis**

Los resultados fueron obtenidos a partir de la prueba de ELISA HTLV-I/II confirmado con la prueba del Inmunoblot HTLV I/II.

Parasitosis		HTLV I/II +	HTLV I/II -	% de muestras positivas	<i>p</i>	Coef. Pearson
<i>Estrongyloidiosis</i>	+	1	15	6.25	0.44	0.158
	-	0	10	0	-	-
<i>Leishmaniosis</i>	+	0	4	0	-	-
	-	0	13	0	-	-
<i>Tripanosomiosis</i>	+	2	44	4.35	0.25	0.133
	-	0	30	0	-	-



**Figura 24: Frecuencia de coinfección del virus HTLV-I y las enfermedades parasitarias**

Se observa cual es la frecuencia de coinfección del virus HTLV-I/II con referencia a Estrongyloidiosis (6.25%) y a Tripanosomiosis (4.35%).

Los resultados obtenidos para cada grupo de estudio se encuentran en la Tabla 8 donde se observa que la frecuencia de HTLV-I en la población total de pacientes con sospecha de Estrongyloidiosis es de 3.85% (1/26) y para la población total de individuos que acudieron al IMT para descartar Tripanosomiosis fue de 2.63% (2/76), no encontrándose positividad al virus en la población de Leishmaniosis. Se reporta que la frecuencia del virus HTLV-I en la población total de estudio es de 2.52%.

**Tabla 8. Frecuencia de positividad de HTLV-I para cada grupo de estudio**

Parasitosis	Total de muestras analizadas	Total de Positivos HTLV-I/II	%
<i>Estrongyloidiosis</i>	26	1	3.85
<i>Leishmaniosis</i>	17	0	0
<i>Tripanosomiosis</i>	76	2	2.63
<i>Total</i>	119	3	2.52

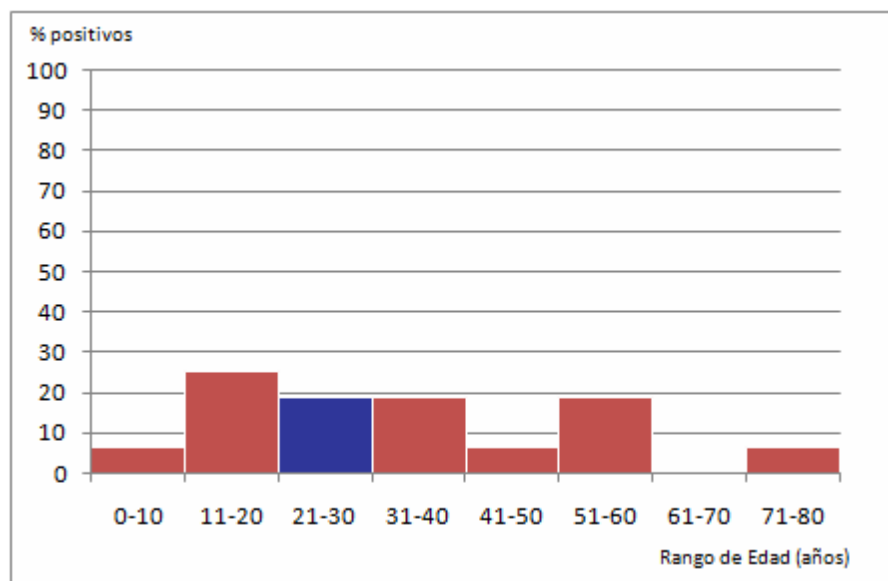


Los resultados obtenidos para cada grupo de estudio de acuerdo al sexo se encuentran en la Tabla 9. En la población total de Estrongyloidiosis se obtuvo 1 positivo para el virus HTLV-I, perteneciente al sexo masculino (6.25%). En la población total de Tripanosomiosis se reportó 1.96% de positividad para HTLV-I en el sexo masculino correspondiente a un individuo y un 4% de positividad en el sexo femenino correspondientes a una paciente.

**Tabla 9. Frecuencia individuos positivos para HTLV-I por cada grupo de parasitosis de acuerdo al sexo**

Parasitosis \ Sexo	Masculino	Femenino
	%	%
<i>Estrongyloidiosis</i>	6.25(1/16)	0 (0/10)
<i>Leishmaniosis</i>	0(0/10)	0(0/7)
<i>Tripanosomiosis</i>	1.96(1/51)	4 (1/25)

En la coinfección de HTLV-I con Estrongyloidiosis se observó que el rango de edad donde se evidencia la presencia de anticuerpos contra el virus HTLV-I se encuentra entre los 21 a 30 años y que la procedencia fue el departamento de Junín, color azul (Fig. 25, 26). Asimismo, en la coinfección con Tripanosomiosis se halló que el rango de edad fue de 31 a 40 años y que la procedencia de mayor incidencia fue Lima, color rojo (Fig. 27, 28).



**Figura 25. Rango de edad donde se encontró coinfección de HTLV-I/Estrongyloidiosis**

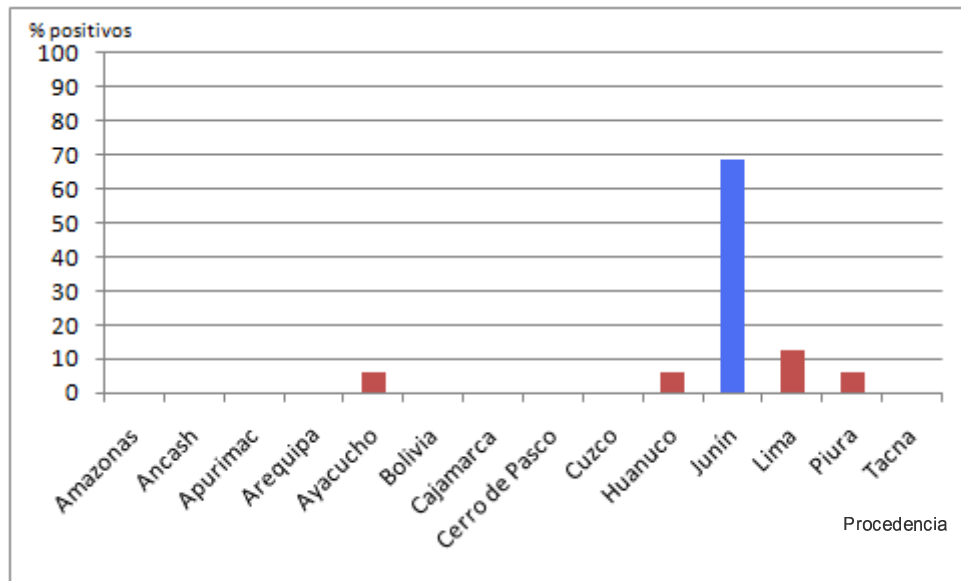


Figura 26: Procedencia de mayor frecuencia para la coinfección HTLV-I / Estrongyloidosis

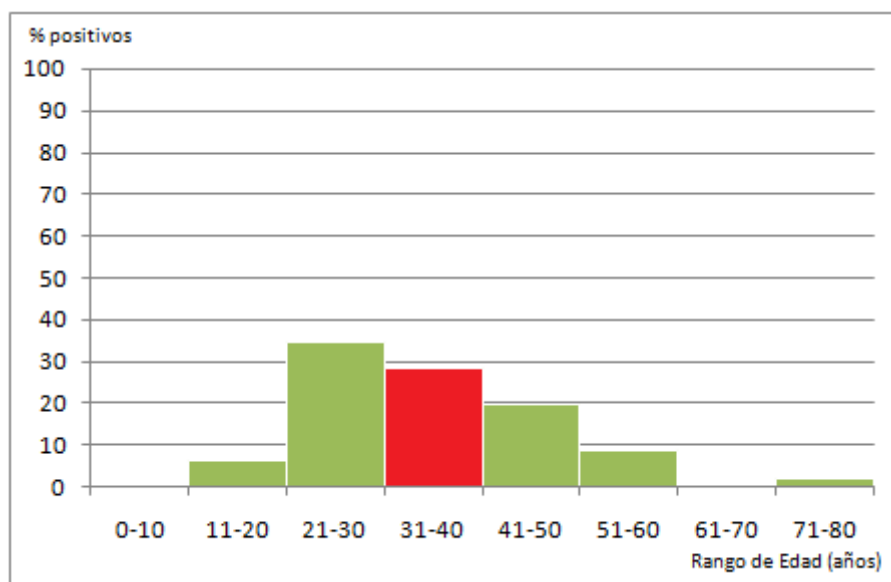


Figura 27: Rango de edad donde se encontró coinfección de HTLV-I/ Tripanosomiosis

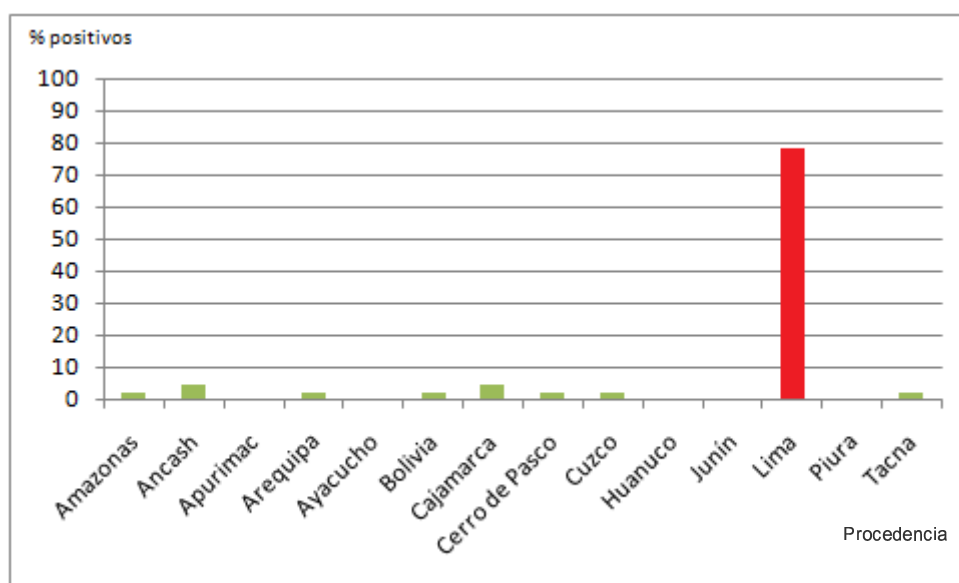


Figura 28: Procedencia de mayor frecuencia para la coinfección HTLV-I /Tripanosomiosis

## VII. DISCUSIÓN

### 1. Relación de Estrongyloidosis referente a la edad, sexo y procedencia

En este estudio la frecuencia de infección de *S. stercoralis* fue de 61.54% (Tabla 3). El 25% de los pacientes positivos fueron de 11 a 20 años pero también encontramos un representativo porcentaje de infección en individuos de 21 a 40 años (Tabla 4, Fig. 20). Este incremento de la frecuencia de Estrongyloidosis en pacientes mayores de edad es probablemente debido a la acumulación de riesgos de infección a lo largo del tiempo. Marcos *et al.* (2005) realizaron un estudio en Chanchamayo donde el 87.5% de los pacientes positivos a Estrongyloidosis eran mayores de 18 años en concordancia con nuestros datos. Siendo la frecuencia de infección para *S. stercoralis* en dicho trabajo de 34.4% en hombres y 65.6 % en mujeres. En nuestro trabajo no se halló diferencia en el sexo ( $p=0.90$ ) (Anexo 18) ya que se encontró que un 62.5% de los individuos de sexo masculino fueron positivos a la infección de Estrongyloidosis (10/16) así como también un 60% de mujeres (6/10) (Tabla 5, Fig. 22). Asimismo, Huapaya *et al.*, 2003 en Lima, realizaron un estudio en el cual determinan que la edad de los pacientes con Estrongyloidosis era de 15 a 44 años en 47.6% de los casos.

Con respecto a la variable procedencia se ha podido observar que en el caso de los pacientes positivos a la infección causada por *S. stercoralis* (Tabla 6, Fig. 23) en 68.75% (11/16) procedían del departamento de Junín, siendo el caso positivo de HTLV-I de esta localidad.

## 2. Relación de Strongyloidosis referente a HTLV-I

A través de este estudio se ha demostrado que existe una relación de coinfección entre el virus HTLV-I y la enfermedad causada por el parásito *S. stercoralis* en un 6.25% (Tabla 7) aunque no es significativo estadísticamente ( $p=0.44$ ) (Anexo 19). Esto se puede explicar debido a que los cuadros relacionados a la infección de HTLV-I comprometen un estado de hiperinfección en los pacientes que son afectados por esta parasitosis (Kishimoto *et al.*, 2008), siendo la población de estudio individuos que presentan la enfermedad sin estar asociados directamente al síndrome de hiperinfección desarrollado en la forma agresiva de la enfermedad. Es así que el estudio realizado en Perú por Gotuzzo *et al.*, 1999 evidenció que el 85.7 % de los pacientes con hiperinfección de *S. stercoralis* tenían la infección de HTLV-I, mientras que solo un 10% de los pacientes con Strongyloidosis intestinal presentaron la coinfección.

El desarrollo de Strongyloidosis en individuos infectados por HTLV-I es debido a dos factores: La disminución del mecanismo inmune contra *Strongyloides stercoralis* (Hirata *et al.*, 2006) y la disminución de la eficacia de drogas antihelmínticas en pacientes coinfectados con este virus (Velez & Giraldo 2007).

La razón del decrecimiento del efecto de las drogas anti-helmínticas no es clara, pero como los mecanismos inmunes contra *S. stercoralis* están disminuidos en pacientes infectados con HTLV-I se asume que la eficacia de las drogas están relacionadas a la respuesta inmune del hospedero (Carvalho & Da Fonseca 2004)

HTLV-I es transmitido principalmente por tres rutas: Principalmente adquirido a través de la lactancia materna prolongada, luego por vía sexual y tercero por transfusiones sanguíneas y/o usuarios de droga intravenosa. Siendo la ruta más difundida a través de la lactancia materna, de manera que perpetua la presencia del virus asintóticamente de generación en generación (Peláez *et al.*, 2005), esta vía es compartida para la adquisición de las larvas de *Strongyloides sp* tal como lo reporta Brown & Giradereau en 1977.

El rango de edad en que se encontró infección del virus HTLV-I en los pacientes infectados con Strongyloidosis fue de 21 a 30 años, población económicamente activa que posiblemente adquirió el virus a través de lactancia materna (Fig. 25) siendo la

mayor frecuencia de infección en el departamento de Junín (Fig. 26). En concordancia con el trabajo de Zurita *et al.*, 1997 realizado en Cuzco-Perú donde se hace referencia que el origen de la infección por el virus HTLV-I reside en la región del trapecio andino.

### **3. Relación de Leishmaniosis referente a la edad, sexo y procedencia**

En este estudio la frecuencia de infección de *Leishmania sp* fue de 23.53% (Tabla 3). El 75% de los pacientes positivos fueron de 41 a 50 años (Tabla 4, Fig. 23) así mismo no se encontró diferencias significativas entre la edad ( $p=0.07$ ) (Anexo 17) y el sexo ( $p=0.484$ ) (Anexo 18) ya que el 30% de los individuos de sexo masculino y el 14.28% de los individuos de sexo femenino resultaron reactivos para la predisposición de la enfermedad (Tabla 5, Fig. 22), por lo que no habría predisposición para la infección de *Leishmania sp* referente al sexo. Concordando con los resultados de trabajos realizados por Zorrilla *et al.*, 2005 Cajamarca-Perú en el que se reportó un 28.3% de casos de Leishmaniasis tegumentaria. Así como del total de casos, 53.9% fueron de sexo masculino y 46.1% de sexo femenino, no observándose diferencia significativa en el sexo.

Por otro lado, referente a la localidad no se encontró relación entre la enfermedad y la procedencia debido a que los individuos positivos a la parasitosis procedían de departamentos diferentes (Tabla 6, Fig. 23).

### **4. Relación de Leishmaniosis referente a HTLV**

A través de este estudio no se pudo demostrar que hubiese una relación de coinfección entre el virus HTLV-I y la enfermedad causada por el parásito *Leishmania sp* debido a algunos factores tal como el poco número de individuos positivos a la enfermedad, así como también se ha evidenciado por anteriores estudios que existe relación entre *Leishmania sp* y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tal es el caso de Olivier *et al.*, 2003 que mostraron los mecanismos celulares en la que ambos patógenos se benefician, principalmente porque cuentan con la misma célula target, que es el macrófago; de manera que permite una patogénesis directa y una mayor morbilidad. Haciendo referencia por dicho autor que *Leishmania sp* acelera la replicación y progresión de la enfermedad ya que induce la activación de elementos regulatorios

localizados dentro de la secuencias LTR de VIH, indicando principalmente a la molécula LPG (Lipofosfoglicano que se encuentra en la superficie de la membrana del promastigote de *Leishmania*) como la causante de esta activación.

El único reporte de coinfección de HTLV-I y Leishmaniosis fue el realizado en Colombia por Lenis *et al* en 1999, donde reportan un 4.3% (2/46) de positividad en las infecciones subclínicas de la parasitosis, es decir en los casos en los que salen reactivos a la prueba de la leishmanina pero no tiene evidencia de lesiones activas en la piel.

Aunque la infección del virus HTLV-I puede producir inmunosupresión, nuestros resultados no indican relación sobre el desarrollo de la enfermedad en individuos con infección con *Leishmania sp.*

## **5. Relación de Tripanosomiosis referente a al edad, sexo y procedencia**

En este estudio la frecuencia de infección de *Trypanosoma cruzi* fue de 60.53% (Tabla 3). El 34.78% de los pacientes positivos fueron de 21 a 30 años (Tabla 4, Fig. 21) así mismo encontramos un alto porcentaje de infección en individuos de 31 a 40 años (28.26%) no encontrándose diferencias significativas entre la edad ( $p=0.64$ ) (Anexo 17) y el sexo ( $p=0.29$ ) (Anexo 18) ya que el 64.7% de los individuos de sexo masculino y el 52% de los de sexo femenino resultaron reactivos para la enfermedad (Tabla 5, Fig. 22), por lo que tanto individuos del sexo masculino como del femenino tienen probabilidad de infección concordando con los resultados de trabajos realizados por Escalante & Angulo en 1995, donde se reporta en Cajamarca-Perú una frecuencia de seropositividad de 11.38%, donde la mayoría de los pacientes infectados eran mayores de 11 años. Siendo la frecuencia de infección para *T. cruzi* en hombres de 9.52% y en mujeres de 14.81%.

Posteriormente, en el 2003 Solís *et al.*, reportaron 14.8% de seropositividad para *T. cruzi* en el departamento de Ica. De acuerdo a la edad, entre los 40 y 50 años se halló una positividad del 25.4% seguida del rango de edad de 30 a 40 años con un 22.5%. Referente al sexo se reportó en dicho estudio que el 15.9% de los positivos eran de sexo femenino mientras que un 12.6% correspondían al sexo masculino.

En nuestros resultados, al evaluar la procedencia encontramos que el 78.26% de los pacientes positivos a Tripanosomiosis eran procedentes de Lima, posiblemente por la migración de zonas endémicas.

La infección chagásica humana se presenta en la mayoría de países latinoamericanos, produciendo cuantiosas pérdidas de vidas en edades económicamente activas, contribuyendo así a un retraso del país.

## **6. Relación de Tripanosomiosis referente a HTLV-I**

A través de este estudio se ha demostrado que existe una relación de coinfección entre el virus HTLV-I y la enfermedad causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* en un 4.35% (2/46) (Tabla 7) estadísticamente no significativa ( $p=0.133$ ) (Anexo 19). Asimismo se encontró una muestra indeterminada por la prueba del Inmunoblot ya que presenta la banda p24 (HTLV-I/II) de manera tenue (1+) según los controles, pero se diferencia del control negativo por lo que no podríamos descartar que se trate de una muestra positiva, siendo necesario realizar pruebas moleculares para poder evidenciar si es un individuo HTLV-I/II positivo. Las otras dos muestras analizadas resultaron positivas para HTLV-I descartando la presencia de HTLV-II en estas muestras de estudio. Siendo este el primer hallazgo en nuestro país relacionado a la coinfección del virus HTLV-I con *Trypanosoma cruzi*. Siendo el rango de edad más susceptible a esta infección entre 31 a 40 años ( $p=0.643$ ) (Anexo 17; Fig. 27) y referente al sexo se evidenció que la probabilidad de infección con el virus HTLV-I no era significativa.

Del total de las muestras de estudio correspondientes a individuos diagnosticados con Tripanosomiosis de acuerdo al sexo evidenciamos de que 1.96%(1/51) de los individuos de sexo masculino presento infección por el virus HTLV-I y en el caso del sexo femenino el 4%(1/25) presentó positividad respectivamente (Tabla 9).

Solo existe un reporte de coinfección entre HTLV-II con Tripanosomiosis siendo realizado en argentina por Ferrer *et al.*, en el 2003. Encontrando que el 58.7% de las muestras positivas para HTLV-II resultaron reactivas también para *T. cruzi* en comparación con la población negativa de HTLV-II de las que solo resultaron reactivas en un 28.4% siendo estadísticamente significativa la coinfección. Referente a la edad se



muestra que en el rango correspondiente desde los 46 a los 80 años existe mayor frecuencia de infección del virus HTLV-II (41.8%).

La coinfección encontrada con estos dos agentes puede deberse a que comparten factores de riesgo, siendo uno de las principales el compartir la misma área geográfica para su distribución. Además de ser patógenos que son examinados en pruebas de tamizaje para bancos de sangre.

## **7. Implicancia de los resultados:**

En comparación con la incidencia de seropositividad de HTLV-I reportada en el 2002 por García & Jiménez de 0.8% en el hospital de Puente Piedra y de 1.5% en el penal de Lima nuestros resultados indican que la frecuencia total del virus HTLV-I en los diferentes grupos de estudio fue de 2.52% (3/119) poniendo en evidencia que el virus se encuentra circulante en Lima mostrando que la presencia del virus linfotrópico de células T de Humano esta aumentando en el transcurso del tiempo.

Los datos obtenidos en este estudio son los primeros relacionados acerca de la relación inmunológica entre el virus HTLV-I y enfermedades parasitarias tal es el caso de *Estrongyloidosis* y *Tripanosomiosis* ya que ambas enfermedades son endémicas del Perú. Considerable evidencia ha sido recientemente estudiada concerniente a complicaciones al asociarse estas enfermedades parasitarias con la presencia viral, haciendo el curso de la misma más agresiva y de diseminación rápida causando alteración en la respuesta inmune así como fallo terapéutico reportado principalmente en el caso de *Estrongyloidosis*. Además el virus linfotrópico de células T de humano (HTLV) ha sido reportado como un virus emergente en nuestro país siendo importante el estudio del mismo (Gotuzzo *et al.*, 2000).

Finalmente, aún cuando es evidente la influencia de la infección por HTLV- I sobre estas parasitosis, como se demuestra incluso en la reducida eficacia del tratamiento antiparasitario en pacientes portadores del HTLV-I es necesario realizar más estudios prospectivos para evaluar la relación entre las infecciones de HTLV-I y las infecciones parasitarias

Los pacientes que adquieren el virus HTLV-I están en riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas. Suponiendo esta coinfección un riesgo para el desarrollo de infecciones diseminadas por lo que el estudio serológico tiene utilidad en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

## VIII. CONCLUSIONES

- Se determinó una frecuencia de coinfección del virus HTLV-I con Estrongyloidiosis de 6.25% y con Tripanosomiosis de 4.35%.
- La frecuencia de infección del virus HTLV-I en la población total fue de 2.52%.
- La edad de riesgo en la que se evidencia la presencia de anticuerpos detectables para el virus HTLV-I relacionado a enfermedades parasitarias fluctúa en un rango de edad de 21 a 30 años relacionado a Estrongyloidiosis y entre 31 a 40 años referente a Tripanosomiosis.
- La localidad de procedencia donde se halló seropositividad para el virus HTLV-I relacionado a Estrongyloidiosis fue el departamento de Junín y en el caso de la coinfección con Tripanosomiosis los casos positivos fueron procedentes de Lima.
- El hallazgo de individuos infectados con *Trypanosoma cruzi* y HTLV-I abre un camino para la identificación de factores de riesgo para las infecciones con estos agentes y constituye el primer reporte de coinfección en nuestro país.

## IX. RECOMENDACIONES

- En el futuro, mejores métodos de detección y screening, pueden contribuir a incrementar la prevención y control de la infección con HTLV. Así como implementar el método de detección del virus en mujeres gestantes ya que es sabida la importancia de esta vía de transmisión madre-hijo a través de la lactancia.
- Los pacientes coinfectados con el virus HTLV-I presentan alteración de la respuesta inmune siendo necesario idear nuevas estrategias para erradicar a *Strongyloides stercoralis*, ya que se ha detectado en anteriores investigaciones falla terapéutica en individuos coinfectados.
- Se debe proyectar mayores estudios relacionados a determinar la respuesta inmune en individuos positivos al virus HTLV-I y a *Trypanosoma cruzi* ya que es sabido que esta parasitosis tiene zonas de alta prevalencia en nuestro país y es importante conocer que factores condicionan dicha enfermedad.

## **X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Adedayo, A.; Grell, A. & Bellot, P. 2001. Case study: Fatal strongyloidiasis asociated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg.*; 65:650-651.

Arango, L. 1998. *Strongyloides stercoralis*. *Colombia Médica*; 29 (1): 32-42.

Atías, A. 2001. *Parasitología Médica*. Primera edición. Edit Mediterráneo. Chile. pág 183-186.

Bartholomew, C.; Saxinger, W.; Clark, J.; Gail, M.; Dudgeon, A.; Mahabir, B.; Hull-Drysdale, B.; Cleghorn, F.; Gallo, R. & Blattner, W. (1987). Transmission of HTLV-I and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA*; 257(19): 2604–2608.

Bangham, Ch. & Osame, M. 2005. Cellular immune response to HTLV-1. *Oncogene* 24: 6035-6046.

Belza, M. 2004. “Prevalence of HIV, HTLV-I and HTLV-II among female sex workers in Spain, 2000-2001”. *Eur. J. Epidemiol.*; 19(3): 279–282.

Best, I.; Adaui, V.; Verdonck, K.; Gonzalez, E.; Tipismana, M.; Clark, D.; Gotuzzo, E.; Vanham G. 2006. Proviral load and immune markers associated with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Peru. *Clin Exp Immunol.*; 146: 226-233.

Berini, C.; Eirin, M.; Pando, M. & Biglione, M. 2007. Human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I and -II) infection among serodeterminate cases in Argentina. *J. Med. Virol.*; 79(1): 69-73.

Biglione, M.; Astarloa, L. Salomon, HE; *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005. “High prevalence of HTLV-I and HTLV-II among blood donors in Argentina: a South American health concern.” *AIDS Res Hum Retroviruses*; 21(1): 1-4.

Bittencourt, A.; Dourado, I.; Filho, P.; Santos, M.; Valadao, E; Alcantara, L. & Galvao-Castro, B. 2001. “Human T cell- lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil”. *J. Acquir Immune Defic Syndr.*; 26 (5):490-494.

Blas, M.; Bravo, F.; Castillo, W.; Ballona, R.; Navarro, P.; Catacora, J.; Caraipoma, R. & Gotuzzo, E. 2005. Norwegian scabies in Perú: The impact of human T cell lymphotropic virus type I infection. *Am J Trop Med Hyg.*; 72: 855-857.

Blas, M.; Bravo, F.; Castillo, W.; Cairampoma, R.; Cabrera, J. & Gotuzzo, E. 2003. Norwegian scabies and Tropical spastic paraparesis in HTLV-1-infected patient. Report of 3 cases and literature review. *Rev. Soc. Per. Med. Inter.*; 16: 25-29.

- Botero, D. & Restrepo, M. 2006. Parasitosis Humanas. Cuarta edición. Edit. CIB. Colombia pág 121.
- Bowman, M.; Kawai, V.; Levy, Z.; Cornejo del Carpio, G.; Cabrera, L.; Delgado, F.; Malaga, F.; Cordova, E.; Pinedo, V.; Steurer, F.; Seitz, E.; Gilman, H. & Bern, C. 2008. Chagas disease transmission in periurban communities of Arequipa, Peru. Clin Infect Dis.; 46 (12): 1822-1828.
- Broutet, N.; de Queiroz Sousa, A.; Basilio, F.; Sá, H.; Simon, F. & Dabis, F. 1996. Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993-1994. Int J STD AIDS; 7 (5): 365-69.
- Brown, R. & Giradereau, M. 1977. Transmammary passage of Strongyloides sp. Larvae in the human host. Am. J. Trop. Med Hyg.; 26: 215-219.
- Cabrera, R. 2007. "Chagas". Bol. Epidemiol (Lima). 16 (52): 718-720.
- Canario-Fernandez, Zúñiga-Cachay & Silva-García.1995. Leishmaniasis en el caserío La Tambora en Bolivar, San Miguel - Cajamarca".Boletin Peruano de Parasitología 11:16-18.
- Carvalho, E. & Da Fonseca, A. 2004. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and Strongyloides stercoralis. Parasite Immunology; 26: 487-497.
- Castro de Batánjer, E. & Echeverría de Pérez, G. 1998. Seroprevalencia de HTLV-I/II en hombres gays y trabajadoras sexuales de la Isla de Margarita, Venezuela. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 31: 391-393.
- Catalan-Soares, B.; Almeida, R. & Carneiro-Proietti, A. 2000. Prevalence of HIV-1/2, HTLV-I/II, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), Treponema pallidum and Trypanosoma cruzi among prison inmates at Manhuaçu, Minas Gerais State, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 33: 27-30.
- Catalan-Soares, B.; Carneiro-Proietti, A. & Proietti, F. 2004. Human T-cell lymphotropic virus in family members of seropositive blood donors: silent dissemination. Rev. Panam. Salud. Pública; 16 (6): 387-94.
- Daisley, H.; Charles, W. & Suite, M. 1993. Crusted (Norwegian) scabies as a pre-diagnostic indicator for HTLV-1 infection. Trans R Soc Trop Med Hyg.; 87: 295.
- De Revel, T.; Mabondzo, A. & Gras, G. 1993. In vitro infection of human macrophages with human T-cell leukaemia virus type 1. Blood; 81 (6): 1598-1606.
- Del Giudice, P.; Sainté, D.; Gérard, Y.; Couppié, P. & Pradinaud, R. 1997. Is crusted (Norwegian) scabies a marker of adult T cell leukemia/lymphoma in human T lymphotropic virus type I-seropositive Patients?. J. infectious disease; 176: 1090-1092.
- Do Valle, A.; Galhardo, M.; Leite, A.; Araújo, A.; Cuzzi-Maya, T.; Maceira, J.; & Dobbin, J. 2001. Adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-1 infection in a brazilian adolescent. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.; 43(5): 283-286.

- Dourado, I.; Alcantara, L.; Barreto, M.; Teixeira, M. & Galvao-Castro, B. 2003. HTLV-I in the General Population of Salvador, Brazil A city with African Ethnic and Sociodemographic Characteristics. *JAIDS*; 34(5): 527-530.
- Edlich, R., Hill, L. & Williams, F. 2003. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I): an update *J Long Term Eff Med Implants.*; 13(2): 127-140.
- Escalante, H. & Angulo, M. 1995. Frecuencia de pobladores de Chilete (Cajamarca) con serología positiva a *Trypanosoma cruzi*. *Boletín Peruano de Parasitología*; 11: 9-12.
- Ferrer, J.; Esteban, E., Murua, A., Gutierrez, S; Dube, S., Poiesz, B.; Feldman, L.; Basombrio, M.; Galligan, D. 2003. Association and epidemiologic features of *Trypanosoma cruzi* and human T cell lymphotropic a virus type II in inhabitants of the Paraguayan Gran Chaco. *Am J Trop Med Hyg.*; 68: 235-241.
- Feuer, G. & Green, P. 2005. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene*; 24: 5996-6004.
- Flores, N.; Olivo, Y.; Saavedra, Z. & Grados, J. 2001. Infección diseminada por *Strongyloides fuelleborni*. *Boletín de la Sociedad peruana de Medicina Interna*; 14(1): 33-37.
- Figuera, L.; Ramírez, E.; Merchán, E. 2002. *Strongyloides stercoralis*: Prevalencia y evaluación del diagnóstico usando cuatro métodos coproparasitológicos. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.*; 22(2): 199-202.
- Fujino, T. & Nagata, Y. 2000. HTLV-I transmission from mother to child. *J. Reprod. Immunol.*; 47(2): 197-206.
- Gallego, S.; Maturano, E.; Bocangel, R.; Giordano, M.; Sileoni, S.; Depetris, A.; Nates, S. & Medeor, S. 1994. Circulación de HTLV-I/II en poblaciones expuestas al riesgo de infección Córdoba, Argentina. *BOL. SPEIT*; 5(1): 3-6.
- García, J. & Jiménez, G. 2002. Estudio comparativo sobre la seroprevalencia de HTLV-1 en una población de adultos en régimen privado de libertad y una población urbano marginal de Lima. TESIS para optar por el título de especialista en Dermatología. UNMSM.
- Garrido, P.; Anicama, R.; Gotuzzo, E. Chauca, G. & Watts D. 1997. "HTLV-1 en población de alto riesgo sexual de Pisco, Ica, Perú". *Rev Med Hered*; 8: 104-107.
- Gessain, A.; Yanagihara, R.; Franchini, G.; Ralph, M.; Garruto, R.; Jenkins, C.; Ajdukiewicz, A.; Gallo, R. & Gajdusek, D. 1991. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type I from isolated populations in Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 88 : 7694-7698.
- Gessain, A. 2004. Retrovirus humains HTLV-1 et HTLV-2. *EMC-Maladies Infectieuses*; 1 : 203-220.

- Goncalves, D.; Proietti, F.; Barbosa-Stancioli, E.; Martins, M.; Ribas, J.; Martins-Filho, O.; Teixeira-Carvalho, A.; Peruhype-Magalhães, V. & Carneiro-Proietti, A. 2008. HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) Inflammatory Network. *Inflamm Allergy Drug Targets*; 7 (2): 98-107.
- Goon, P. & Bangham, C. 2004. Interference with immune function by HTLV-1. *Clin. Exp. Immunol.* 137:234-236.
- Gotuzzo, E.; Sanchez, J.; Escamilla, J.; Carrillo C.; Phillips, I.; Moreyra, L.; Stamm, W.; Ashely R.; Kreiss, J.; Roggen, E.; Piot, P. & Holmek, K. 1994. "Human T-cell lymphotropic virus type I infection among Female sex workers in Perú". *J. Infect Dis*; 169(4): 754-759
- Gotuzzo, E.; Terashima, A.; Alvarez, H.; Tello, R.; Infante, R.; Watts, D. & Freedman, D. 1999. Strongyloides stercoralis hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Perú. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*; 60: 146-149.
- Gotuzzo, E.; Verdonk, K.; Gonzalez, E. & Cabada, M. 2004. Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1): Una infección endémica en el Perú. *Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública*; 21: 253-260.
- Guillén, Z.; Caceres, I.; Elliot, A. & Ramirez, J. 1989. Triatominos del norte peruano y su importancia como vectores de Trypanosoma cruzi spp. *Rev. Per. Ent.*; 31: 25-30.
- Juscamaíta, Z.; Torrealva, M.; Cairampoma, R. & Gotuzzo, E. 2004. Seroprevalencia del virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) en gestantes y grupos de elevada prevalencia para enfermedades de transmisión sexual de ayacucho, Perú. *Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública*; 21: 269-272.
- Hassanhi, M.; Rivera, S.; Weir, M.; Alcalá de Monzón, M. & González, M. 1998. Infection by human T lymphotropic virus (HTLV-1/II) in patients of the blood bank and Bari native indians, Maracaibo, State Zulia, Venezuela. *Kasmera*; 26(1): 27-33.
- Hassard, T. 1999. Understanding biostatistics. Primera edición. Edit. MO: Mobsy Year Book. St.Louis.
- Hino, S.; Katamine, S.; Miyata, H.; Tsuji, Y.; Yamabe, T. & Miyamoto, T. 1997. Primary prevention of HTLV-1 in Japan. *Leukemia*; 11 (Suppl 3): 57-59.
- Hirata, T.; Uchima, N.; Kishimoto, K.; Zaha, O.; Kinjo.; Hokama, A.; Sakugawa, H.; Kinjo, F. & Fujita, H. 2006. Impairment of host Immune Response Against Strongyloides stercoralis by human T cell Lymphotropic virus type 1 infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*; 74(2): 246-249.
- Huapaya, P.; Suárez, R.; Espinoza, I. 2002. Utilidad de exámenes parasitológicos y serológicos como métodos de diagnosticos de strongyloidosis humana. *Anales de la facultad de Medicina*; 63(1): 7-12.
- Huapaya, P.; Espinoza, I. Huiza, A.; Sevilla, C.; Vildósola 2003. Tratamiento de Strongyloides stercoralis con ivermectina y Tiabendazol. *Anales de la facultad de Medicina* 6(2): 89-93.



Kajiyama, W.; Kashiwagi, S.; Ikematsu, H.; Hayashi, J.; Nombra, H. & Okochi, K. 1986. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J. Infect. Dis.*; 154: 851–857.

Kawano, N.; Shimoda, K.; Ishikawa, F.; Taketomi, A.; Yoshizumi, T.; Shimoda, S.; Yoshida, S.; Uozumi, K.; Suzuki, S.; Maehara, Y. & Harada, M. 2006. Adult T-cell leukemia development from a human T-cell leukemia virus type I carrier after a living-donor liver transplantation. *Transplantation*; 82: 840-843.

Kishimoto, K.; Hokama, A.; Hirata, T.; Ihama, Y.; Nakamoto, M.; Kinjo, N.; Kinjo, F. & Fujita, J. 2008. Endoscopic and histopathological study on the duodenum of *Strongyloides stercoralis* hyperinfection. *World J. Gastroenterol*, 14(11): 1768-1773.

Knight, S.; Macatonia, S.; Cruickshank, K.; Rudge, R. & Patterson, S. 1993. Dendritic cell in HIV-1 and HTLV-1 infection. *Adv Exp Med Biol*; 329: 545-549.

Koralnik, I.; Boeri, E.; Saxinger, W.; Monico, A.; Fullen, J.; Gessain, A.; Guo, H.; Gallo, R.; Markham, P. & Kalyanaraman, V. 1994. Phylogenetic associations of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic virus type I strains: evidence for interspecies transmission. *J. Virol*. 68: 2693-2707.

Lairmore, M.; Rudolph, D.; Roberts, B.; Dezzutti, C. & Lal, R. 1992. Characterization of a B-cell immunodominant epitope of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) envelope gp46. *Cancer Lett.*; 66(1): 11-20.

Larsen, O.; Andersson, S.; da Silva, Z.; Hedegaard, K.; Sandstrom, A.; Naucner, A.; Dias, F.; Melbye, M. & Aaby, P. 2000. Prevalences of HTLV-1 infection and associated risk determinants in an urban population in Guinea-Bissau, West Africa. *J. Acq. Immun. Def. Synd.*, 25(2), 157–163.

Lawrence, A. & Thomas, C. 1990. *Atlas of Human Parasitology*. Tercera edición. Edit. ASCP press, Chicago. pág 121;125.

La Grenade, L.; Hanchard, B.; Fletcher, V.; Cranston, B. & Blattner, W. 1990. Infective dermatitis in Jamaican Children: a marker for HTLV infection. *The Lancet*; 336: 1345-1347.

Lenis, A.; Blank, A.; Valderrama, L. & Saravia, N. 1999. Relationship between the human T-lymphotropic virus type 1 infection and clinical manifestations of tegumentary leishmaniasis in the Colombian Pacific Coast. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*; 94: 19-20.

León, G.; Quirós, A.; López, J.; Hung, M.; Diaz, A.; Goncalves, J.; Da Costa, O.; Hernandez, T.; Chirinos, M. & Gomez, R. 2003. "Seropositividad al virus linfotrópico de células T humana tipos I y II en donantes del Banco Municipal de sangre de Caracas y factores de riesgo asociados". *Rev Panam Salud Publica*; 13 (2/3): 117-123.

Lim, S.; Katz, K.; Krajden, S.; Fuksa, M.; Keystone, J. & Kain, K. 2004. Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: Risk factors, diagnosis and management. *CMAJ.*; 171(5): 479-484.

- Lopes,R; Menna-Barreto,M. & Bauer,M. 2007. Spontaneous cell proliferation is associated with poor sensitivity to glucocorticoids in patients infected with HTLV.Cell Prolif.; 40: 64-74.
- Lorca, M. 1995. El Diagnóstico de Chagas a través de métodos convencionales y de Biología molecular. Boletín Peruano de parasitología; 11: 89-90.
- Lubián, A.; Díaz, H.; Silva, E.; Pérez, M.; Cruz, O.; de la Fuente, J.; Navea, L. & Noa, E. 1998. "Seroprevalencia de la infección por HTLV-1 en diferentes grupos de riesgo estudiados en Cuba". Rev Cubana Med.; 37(4): 199-204.
- Lumbreras, H. 1963. Strongyloidiasis: 1. Evaluación de la Técnica de Baermann modificada en Copa en el estudio de la strongyloidiasis. Revista Médica Peruana; 32: 119 - 126.
- Manel, N.; Battini, J.; Taylor, N. & Sitbon, M. 2005. HTLV-1 tropism and envelop receptor. Oncogene; 24: 6016-6025.
- Manns, A.; Wilks, R.; Murphy, E.; Haynes, G.; Figueroa, J.; Barnett, M.; Hanchard, B & Blattner,W. 1992. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. Int. J. Cancer; 51(6): 886-891.
- Marcos,L; Terashima,A; Samalvides,F.; Alvarez, H.; Lindo,F.; Tello,R.; Canales, M; Demarini,J.& Gottuzo, E.2005. Rev. Gastroenterol. Peru; 25: 341-348.
- Mahieux, R. & Gessain, A. 2003. HTLV-1 and associated adult T-cell leukemia/lymphoma. Rev. Clin. Exp. Hematol., 7: 327-328.
- Matsuoka, M. & Jeang, K. 2007. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. Nature Reviews Cancer; 7: 270-280.
- Medeot, S.; Nates, S.; Recalde, A.; Gallego, S.; Maturano, E.; Giordano, M.; Serra, H.; Reategui, J. & Cabezas, C. 1999. Prevalence of antibody to Human T cell lymphotropic virus types 1/2 among aboriginal groups inhabiting northern Argentina and the amazon region of Perú. Am. J. Trop. Med. Hyg.; 60 (4): 623-629.
- Mendoza; C.; Córdova, E.; Ancca, J.; Saldaña, J.; Torres, A.; Velásquez, R.; de los Ríos J.; Saldaña, J.; Vega, S.; Sánchez, R. 2005. Prevalencia de la enfermedad de Chagas en púerperas y transmisión congénita en una zona endémica del Perú. Rev Panam Salud Pública; 17(3): 147-153.
- Muñoz, D.; Trujillo, L.; Gotuzzo, E.; Nizama, M.& Watts, D.1997. Prácticas sexuales de riesgo y seroprevalencia de infección por VIH-1. HTLV-1, sífilis y hepatitis B en varones drogadictos no endovenosos de Lima. Rev Med Hered; 8: 92-104.
- Murphy, E.; Figueroa, J.; Gibbs, W.; Brathwaite, A.; Holding-Cobham, M.; Waters, D.; Cranston, B. ; Hanchard, B. & Blattner, W. 1989. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). Ann. Intern. Med.; 111(7): 555-560.

Murphy, E.; Wilks, R.; Hanchard, B.; Cranston B, Figueroa, J.; Gibbs, W.; Murphy, J. & Blattner, W. 1996. A case-control study of risk factors for seropositivity to human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica. *Int. J.Epidemiol.*; 25(5): 1083–1089.

Nakada,K.; Kohakura,M.; Cómoda,H. & Hinuma,Y. 1984. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. *The Lancet*; 1: 633.

Okochi. K.; Sato, H. & Hinuma, Y. 1984. “A retrospective study on transmission of adult T cell leukaemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients”. *Vox sang*; 46: 245-253.

Oliver, M.; Badaró, R.; Medrano, F. & Moreno, J. 2003. The pathogenesis of *Leishmania* / VIH co-infection cellular and immunological mechanism. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*; 97(1): S79-S98.

Overbaugh, J. 2004. HTLV-1 sweet-talks its way into cells. *Nature Medicine*; 10(1): 20-21.

Pasquier, C. 2004. HTLV-1: De l'épidémiologie moléculaire aux maladies. *Med Trop.*; 64 : 511-516.

Peláez,M.; Sepúlveda,M.; Yepes,N.; Aguirre,C.; Hernández M.; Castrillón,G.; Osorio,G.; Gutierrez,F.; Tamayo,M. & Uribe,M. 2005. *Estrongyloidiasis, eosinofilia e infección de HTLV-1.Presentación de un caso. Colombia médica*; 36:78.

Poiesz, B.; Rusceti, F.; Gazdar, A.; Bunn, P.; Minna, J. & Gallo, R. 1980. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*; 77: 7415-7419.

Porto, A.; Oliveira, J.; Neva, F.; Orge, G.; Alcantara, L.; Gam, A. & Carvalho, E. 2001. Influence of human T-cell lymphotropic virus typt I infection on serology and skin tests for strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg.*; 65: 610-613.

Porto, A.; Santos, S.; Alcántara, L.; Guerreiro, J.; Passos, J.; Gonzalez, T.; Neva, F.; Gonzalez, D.; Ho, J. & Carvalho, E. 2004. HTLV-1 modifies the clinical and immunological response to schistosomiasis. *Clin. Exp. Immunol.*; 137: 424-429.

Porto, A.; Alcantara, L.; Leal, M.; Castro, N.; & Carvalho, E. 2005. Atypical clinical presentation of strongyloides in a patient coinfectd with human T-cell lymphotropic virus typt I. *Am J Trop Med Hyg.*; 72: 124-125.

Proietti, F.; Carneiro-Proietti, A.; Catalan-Soares, B. & Murphy, E. 2005. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogen*; 24: 6058–6068.

Quintana, M.; Villalobos, J.; Domínguez, M.; Tamayo, O. & García-Vallejo, F. 2004. Estudio de la seroprevalencia de la infección por los virus linfotrópicos humanos (HTLV) I y II en poblaciones del departamento de Córdoba, Colombia. *Colombia Médica*; 35: 22-30.

Rivera, J. & Roca, O. 2003. La experiencia de Perú con un programa nacional de bancos de sangre. *Rev Panam Salud Pública*;13(2/3): 165-171.

- Robinson, R.; Lindo, J.; Neva, A.; Gam, A.; Vogel, P.; Terry, S. & Cooper, S. 1994. Immunoepidemiologic Studies of Strongyloides stercoralis and Human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. J. infectious disease; 169: 692-696.
- Sánchez, L.; Sáenz, E.; 2, Pancorbo, J.; Zegarra, R.; Garcés, N. & Regis, A. 2004. Leishmaniasis. Dermatología Peruana; 14 (2): 82-98.
- Sato, Y.; Shiroma, Y.; Kiyuna, S.; Toma, H. & Kobayashi, T. 1994. Reduced efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-1 infection among strongyloidiasis patient in Okinawa, Japan. Trans Soc Trop Med Hyg.; 88: 59.
- Schenone, H.; Alfaro, E. & Reyes, H. 1969. Rendimiento de Xenodiagnóstico en las formas aguda y congénita de la enfermedad de Chagas. Bol. Chile Parasitol.; 24: 105-106.
- Seiki, M., Hattori, S. & Yoshida, M. 1982. Human adult T-cell leukemia virus: molecular cloning of the provirus DNA and the unique terminal structure. Proc Natl Acad Sci U S A.; 79(22): 6899-6902.
- Shiraki, H.; Sagara, Y. & Inoue, Y. 2003. Cell to cell transmission of HTLV-I. Gann. Monogr. Cancer. Res.; 50: 303-316.
- Slattery, J.; Franchini, G. & Gessain, A. 1999. Genomic evolution, patterns of global dissemination, and interspecies transmission of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic viruses. Genome Res.; 9(6):525-540.
- Smith, M. & Greene, W. 1991. Molecular Biology of the Type I Human T-Cell Leukemia Virus (HTLV-I) and Adult T-Cell Leukemia. J. Clin. Invest.; 87: 761-766.
- Solís, H.; Carvalho, E.; Ferreira, C.; Casanova, C.; Huamán, A. & Mendoza, V. 2003. Contribución del estudio de la epidemiología de la enfermedad de Chagas en tres localidades de la zona sur del Perú. Anales de la Facultad de Medicina; 64(4): 223-227.
- Storino, R. & Milei, J. 1994. Enfermedad de Chagas. Edit. Mosby Doyma Argentina. pág 31
- Terashima, A; Alvarez, H; Telo, O.; Infante; Freedman; Gotuzzo, E. 2002. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-1 infection. Int.J. Infect Dis.; 6: 28-30.
- Toro, C.; Rodés, B.; Poveda, E. & Soriano, V. 2002. Revisiones y actualizaciones: Enfermedades infecciosas. Infecciones por retrovirus. HTLV-I/II. Medicine; 8(73): 3915-3922.
- Tortevoye, P. ; Tuppin, P. ; Carles, G. ; Peneau, C. & Gessain, A. 2005. Comparative trends of seroprevalence and seroincidence rates of Human T cell lymphotropic virus type I and Human Immunodeficiency Virus 1 in pregnant women of various ethnic groups sharing the same environment in French Guiana. Am. J. Trop. Med. Hyg.; 73(3) : 560-565.
- Trujillo, L.; Muñoz, D.; Gotuzzo, E.; Yi, A. & Watts, D. 1996. "Prácticas sexuales y seroprevalencia de infección por VIH, HTLV-1 y sífilis en meretrices clandestinas de Lima". Rev Med Hered.; 7: 162-171.

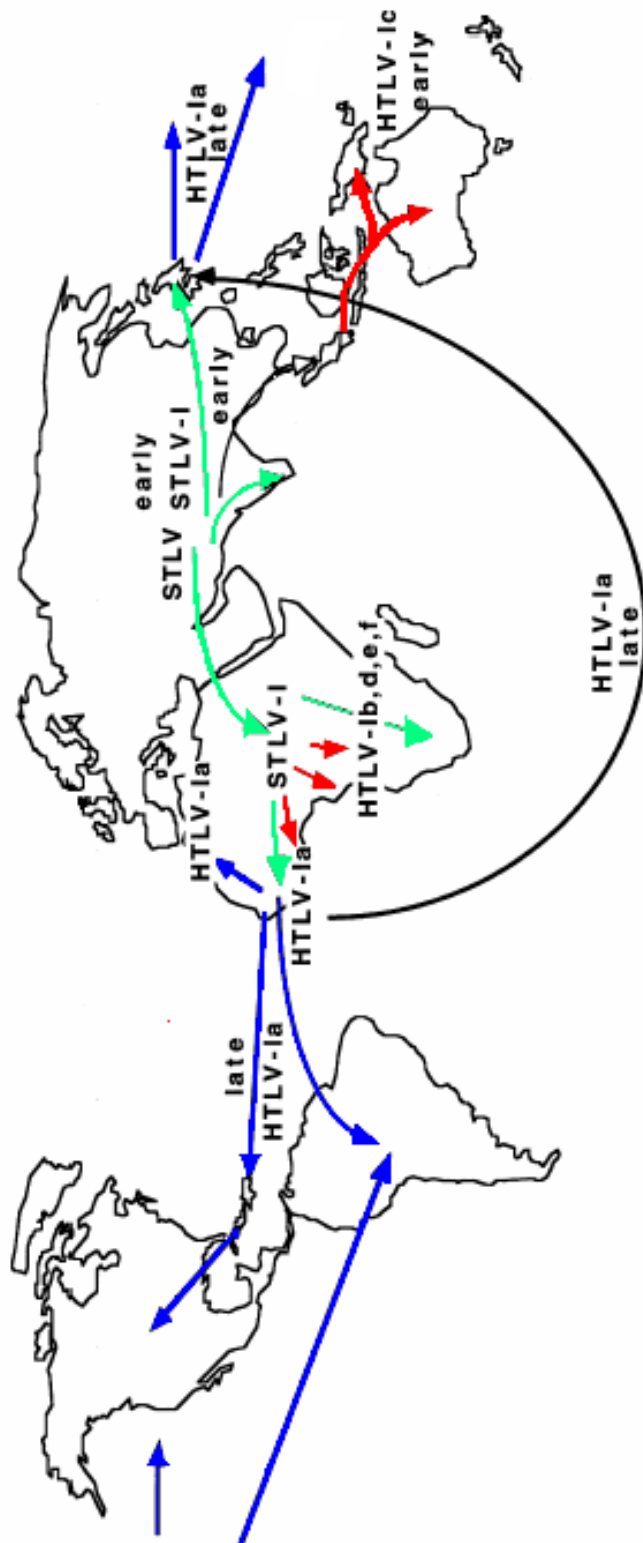
- Vallejo, A. & Soriano, V. 1995. El virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I). *Medicina clínica*; 104: 426-435.
- Van Dooren, S.; Gotuzzo, E.; Salemi, L.; Watts, D.; Audenaert, E.; Duwe, S.; Ellerbrok, H.; Grassmann, R.; Hagelberg, E.; Desmyter, J. & Vandamme, A. 1998. *Journal of General Virology*; 79: 2695-2708.
- Velez, J. & Giraldo, M. 2007. Fracaso del Tratamiento de Estrongyloidiasis con Ivermectina. *Infection*; 11 (2): 95-97.
- Verdonck, K.; Henriquez, C.; Echevarria, J.; Huayanay, L.; Agapito, J.; Cairampona, R.; Seas, C. & Gotuzzo, E. 2004. Asociación entre infección por el virus de células T tipo I (HTLV-1) y mortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis. *Rev Med Hered.*; 15: 197-202.
- Waldmann, T.; Dubois, S. & Tagaya, Y. 2001. Contrasting roles of IL-2 and IL-15 in the life and death of lymphocytes: implications for immunotherapy. *Immunity*; 14: 105-110.
- Wattel, E.; Vartanian, J.; Pannetier, C. & Wain-Hobson, S. 1995. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol.*; 69(5): 2863-2868.
- Webster & Granoff. 1994. *Encyclopedia of Virology*. Primera Edición. Edit. Pars Academic Press. pág. 682-695.
- Wignall, F.; Hyams, K.; Phillips, I.; Escamilla, J.; Tejada, A.; Li, O.; López, F.; Chauca, G.; Sánchez, S. & Roberts, C. 1992. Sexual Transmission of Human T-Lymphotropic Virus Type I in Peruvian Prostitutes. *Journal of Medical Virology*; 38: 44-48.
- Yamaguchi, K.; Matutes, E.; Catovsky, D.; Galton, D.; Nakada, K. & Takatsuki, K. 1987. *Strongyloides stercoralis* as candidate co-factor for HTLV-I- Induced leukaemogenesis. *The Lancet*; 2: 94-95.
- Yamamoto, T.; Terada, K.; Nishida, N.; Moriuchi, R.; Shirabe, S.; Nakamura, T.; Tsuji, Y.; Miyamoto, T. & Katamine, S. 1995. Inhibitory Activity in saliva of cell-to-cell transmission of Human T-Cell lymphotropic virus type 1 in vitro: Evaluation of saliva as an Alternative Source of transmission. *Journal of Clinical Microbiology*; 33(6): 1510-1515.
- Yukawa, E.; Urano, T.; Nakahara, M.; Miyata, K.; Matsuura, T.; Taketani, F.; Hara, Y. & Mochizuki, M. 2006. Pattern-reversal visual evoked potentials in patients with human T-lymphotropic virus type 1 uveitis. *Curr Eye Res.*; 31 (1): 37-42.
- Zorrilla, V.; Aguero, M.; Cáceres A.; & Tejada, A. 2005. Factores de riesgo que determinan la transmisión de leishmaniasis en el valle de Llaucano, Chota-Cajamarca. *An Fac Med Lima*; 66(1): 33-42.

Zoulek, G.; Schatzl, H.; Kawabata, M.; de Cabral, M., Cabello, A.; Freutsmiedl, K.; Villagra, E. & Von der Helm, K. 1992. "A seroepidemiological survey of antibodies to HTLV-1/HTLV-2 in selected population groups in Paraguay." *Scand J Infect Dis*; 24(3): 397-98.

Zurita, S; Costa, C; Watts, D; Indacochea, S; Campos, P.; Sanchez, J & Gotuzzo, E. 1997. Prevalence of Human Retroviral infection in Quillabamba and Cuzco, Peru. A new endemic area for human T cell lymphotropic virus type I. *Am J Med Hyg.*; 56: 561-565.

## **XI. ANEXOS**

## Anexo 1



### Hipótesis de la diseminación del virus HTLV-I

Las flechas verdes indican la migración de simios infectados con el virus STLV (Virus linfotrópico de células T de simio), hacia Japón, Indonesia, la India, África y Sudafrica.

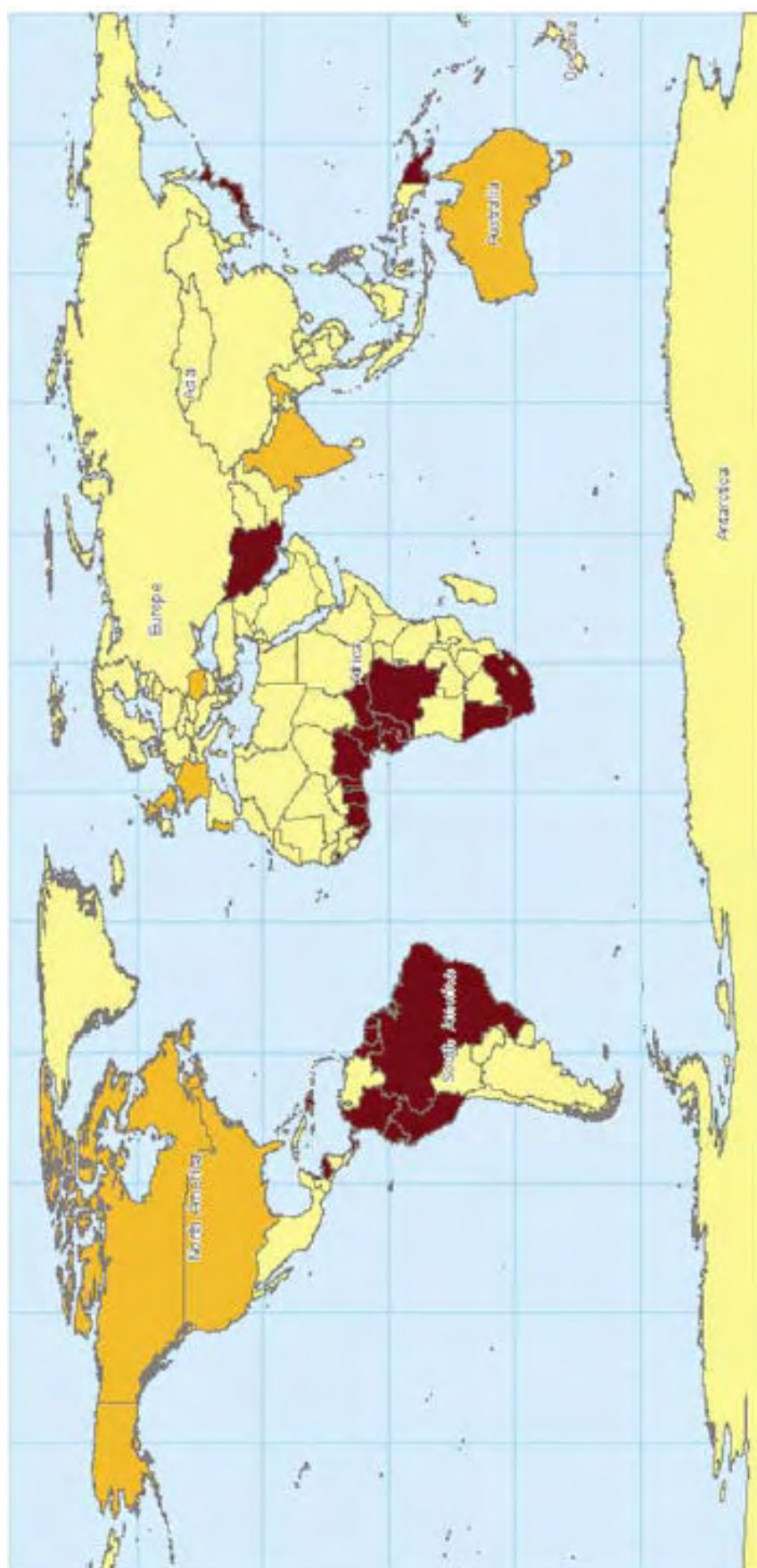
Las flechas azules indican la migración de humanos infectados con el virus HTLV-Ib, HTLV-Ic y HTLV-I late después de la transmisión interespecies de simios a humanos.

Las flechas verdes indican la migración post-colombina de humanos infectados con el subtipo cosmopolita HTLV-Ia. Consecuentemente debido a la migración post colombina de esclavos. Este virus HTLV-Ia fue introducido en el nuevo mundo, Japón y el norte de África. Probablemente el virus STLV tiene sus raíces en primates no humanos africanos. Este virus presumiblemente migró dentro de reservorios simios a Asia. Este linaje STLV-I precolombino fue a Indonesia, India, y Japón cruzando posiblemente la barrera simio-humano por primera vez, en humanos indonesios quienes migraron a Melanesia resultando en el subtipo HTLV-Ic).

EARLY indica el periodo pre-colombino mientras que LATE indica el periodo post colombiano (Fuente: Vandooren *et al.*, 1998).

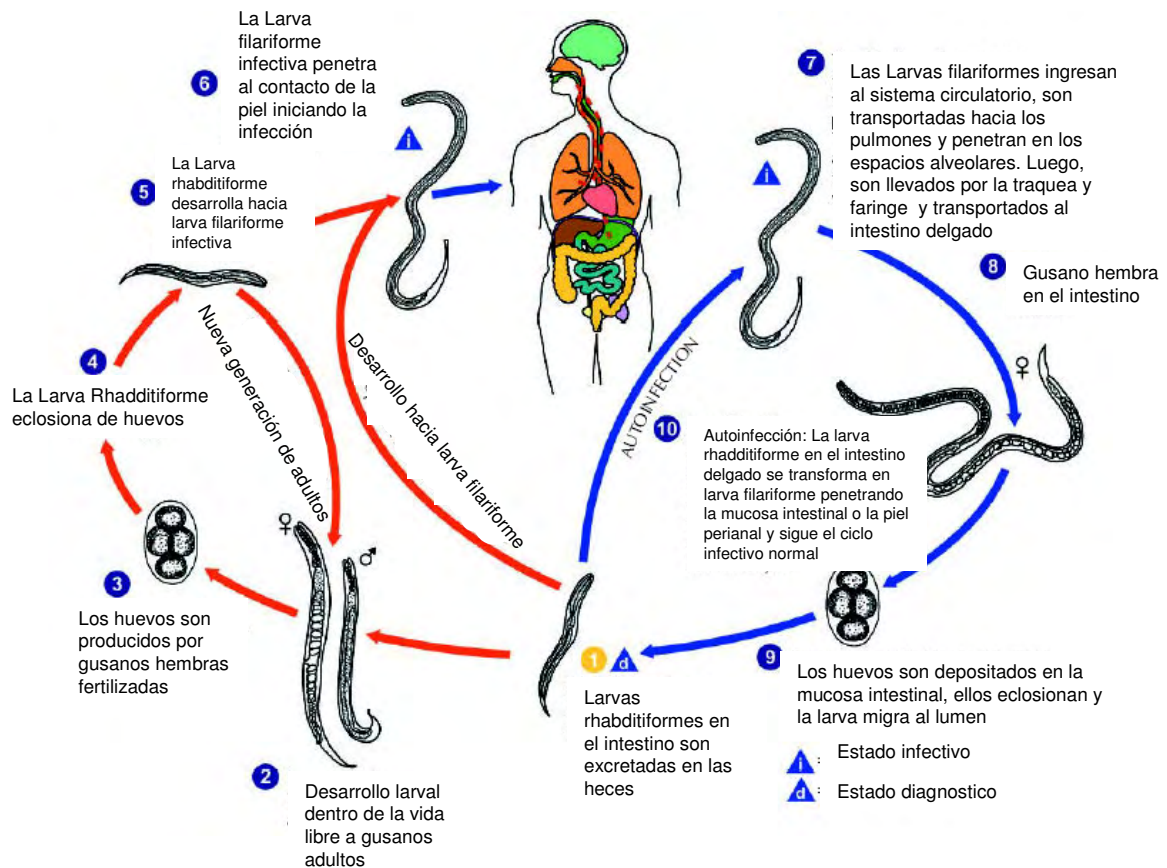


## Anexo 2



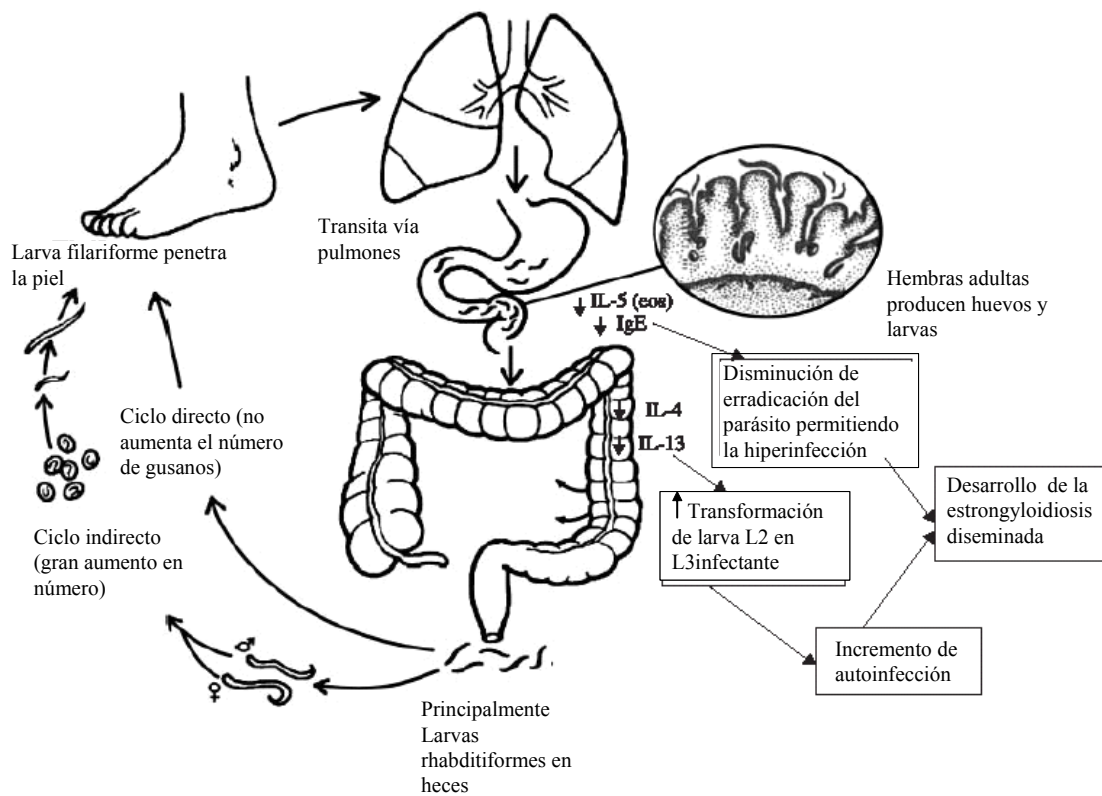
**Zonas de prevalencia de HTLV.** Países endémicos para HTLV-I, son definidos como los que presentan una prevalencia entre 1 al 5% en algunas poblaciones, mostrados en el mapa con color marrón. Países con reportes de baja prevalencia (menos del 1% en algunos grupos), debido principalmente a la migración de áreas endémicas, son mostradas de color ocre (Fuente : Proietti *et al.*, 2005).

## Anexo 3



**Ciclo de vida de *Strongyloides stercoralis*.** Se describen todos los pasos del ingreso de la larva filariforme al hospedero (6, 7, 8, 9, 10) así como los estadios por los que atraviesa ese agente infeccioso en su vida libre (1, 2, 3, 4, 5; Fuente: *Lim et al.*; 2004).

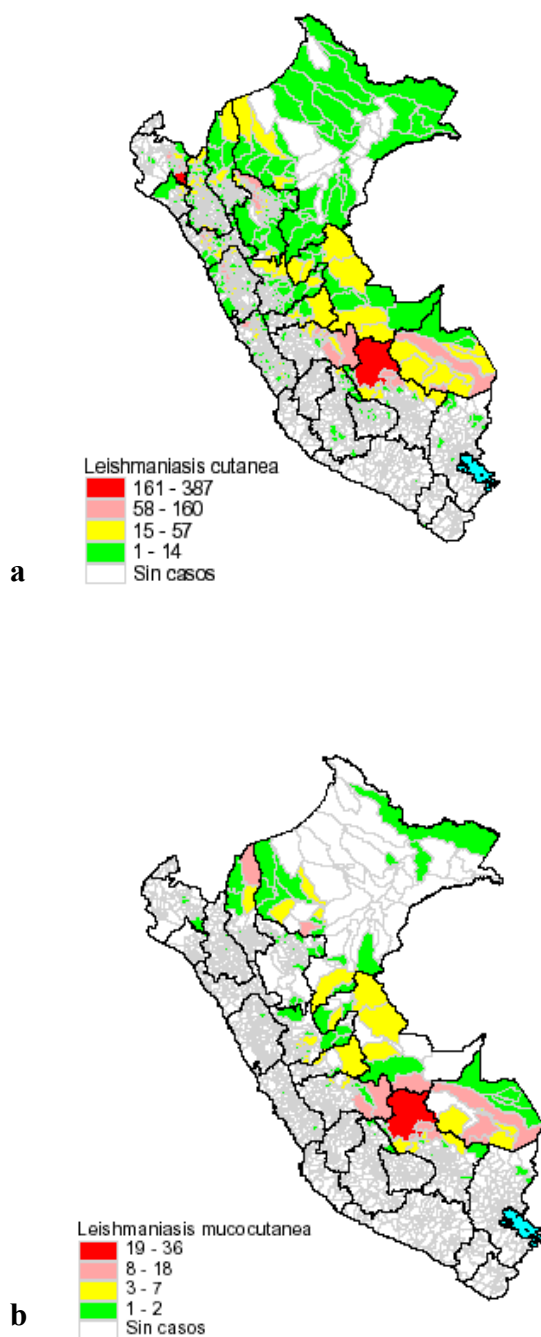
## Anexo 4



### Mecanismo de diseminación de *S. stercoralis* en pacientes infectados con HTLV-I.

El decrecimiento en las IL-4 e IL-13 causadas por la infección de HTLV-1 favorece a la transformación de la larva rhabditiforme (L2) en filariforme (L3) y consecuentemente en autoinfección. La reducción en los niveles de IL-5 e IgE observados en pacientes coinfectados con HTLV-I y *Strongyloides stercoralis* deteriora las funciones de los eosinófilos y de las células, decreciendo la eliminación del parásito. Estas alteraciones causan hiperinfección permitiendo diseminar al parásito (Fuente: Carvalho & Da Fonseca 2004).

## Anexo 5

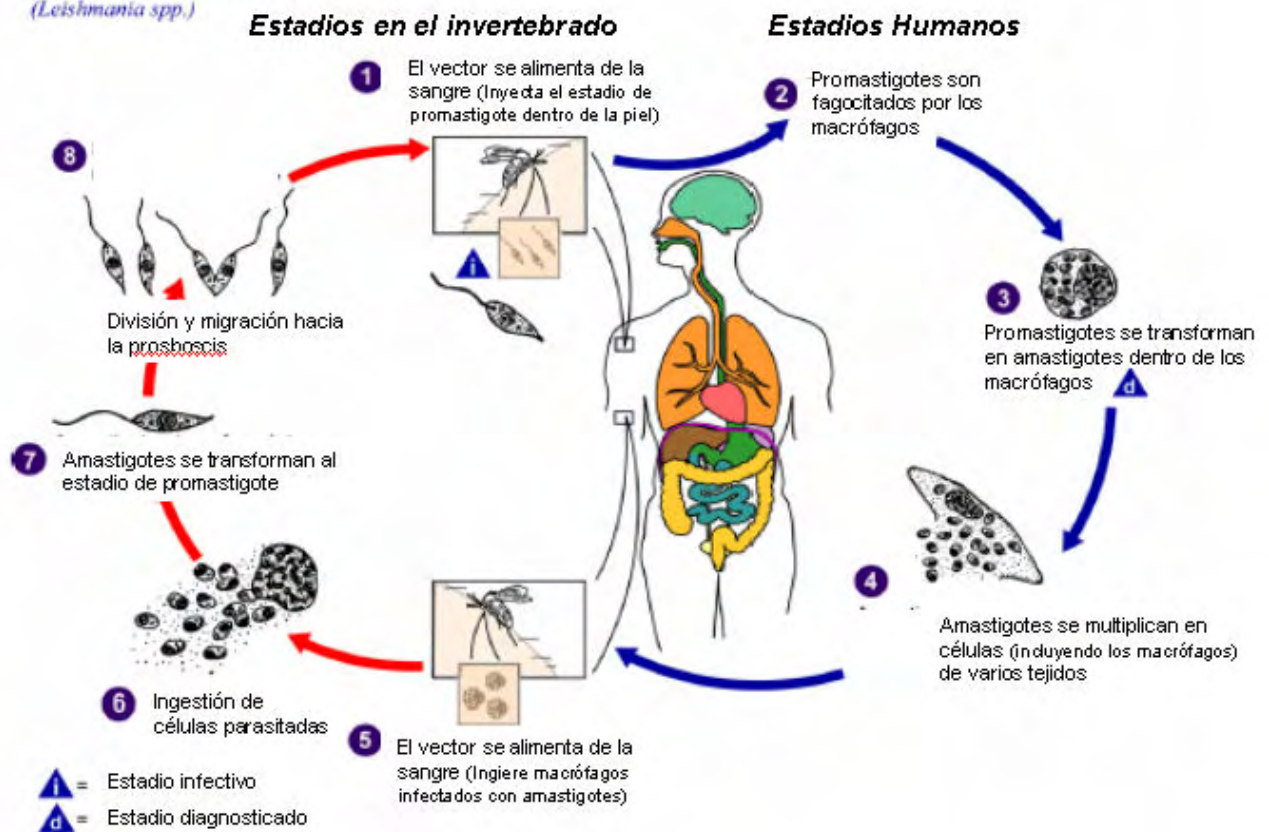


### Distribución de Leishmaniosis en el Perú.

- mapa de estratificación de la Leishmaniosis cutánea de acuerdo al número de casos reportados
- mapa de estratificación de la Leishmaniosis mucocutánea (Fuente: Cabrera, 2007)

## Anexo 6

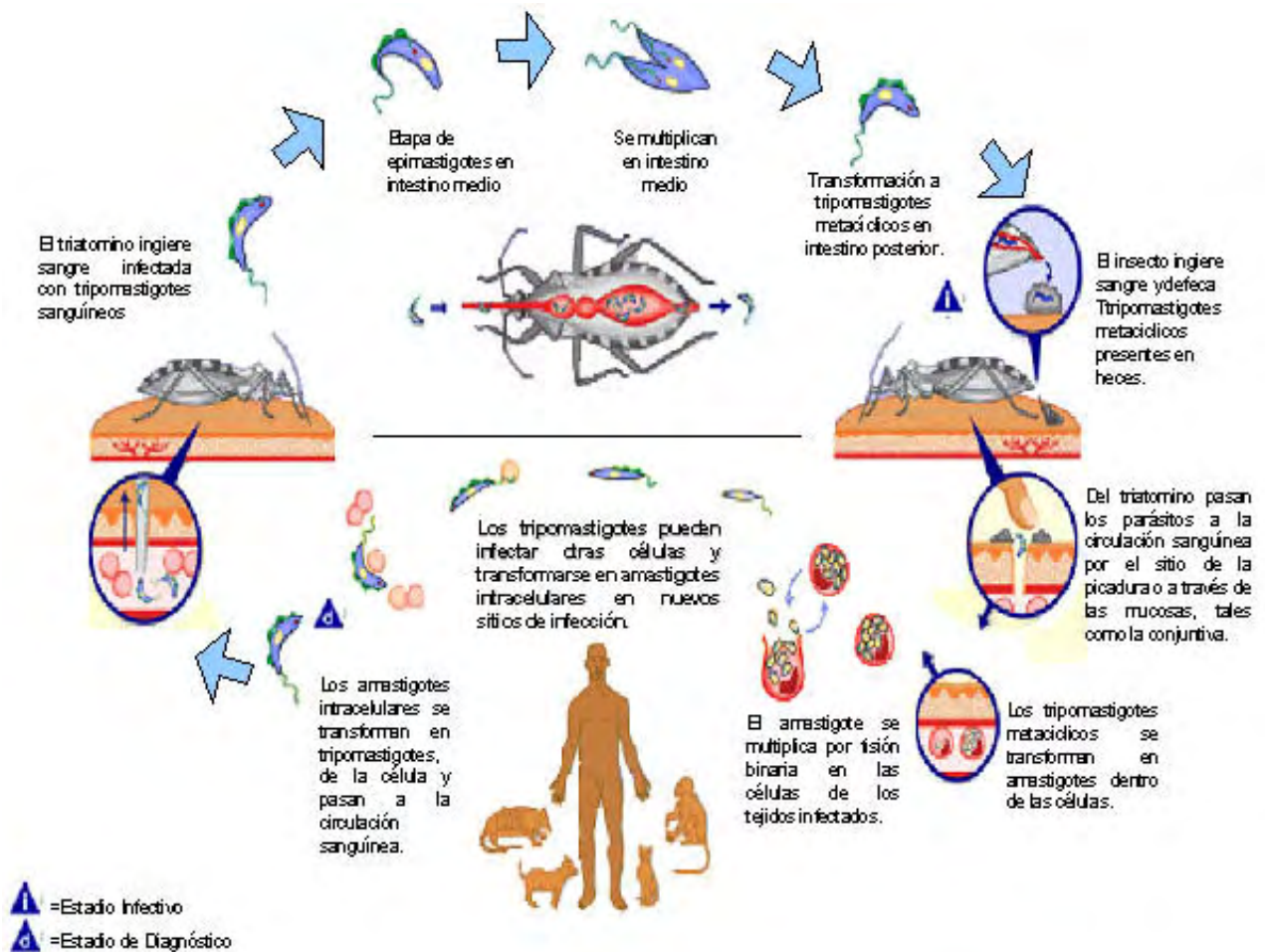
### Leishmaniasis (*Leishmania spp.*)



**Ciclo de vida de *Leishmania sp.*** Se describen todos los pasos del ingreso de los promastigotes al hospedero así como los estadios por los que atraviesa el agente infeccioso (Fuente: Sánchez *et al.*; 2004)



## Anexo 7



**Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*.** Se describen todos los pasos del ingreso del tripomastigote metacíclico a la circulación sanguínea por el sitio de la picadura y el desarrollo del parásito en el insecto vector.

(Fuente: [www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/chagas/cruzi.html](http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/chagas/cruzi.html) )

## Anexo 8



**Regiones del Perú con enfermedad de Chagas endémica.** Los departamentos de San Martín, Ica, Arequipa, Moquegua y Tacna son considerados zonas endémicas de la enfermedad de Chagas en el Perú (Fuente: Mendoza *et al.*; 2005)

## Anexo 9

### Encuesta de pacientes del IMT “Daniel A. Carrión”

Número de paciente			
Nombre y Apellidos			
Sexo	Masculino	Femenino	
Edad			
Lugar de procedencia			
Lugar de nacimiento			
Domicilio actual			
Recibió donaciones de sangre y cuantas veces	Si		
	No		
Se sometió a cirugía y cuantas veces	Si	No	
Tipo de cirugía	Dental		
	Otra		
Condición de VIH	Positivo	Negativo	Desconocido
Condición de HTLV	Positivo	Negativo	Desconocido
Condición de Trypanosomiasis	Positivo	Diagnostico clínico	
		Serología	
	Negativo	Desconocido	
Condición de Strongyloidosis	Positivo	Diagnostico clínico	
		Serología	
	Negativo	Desconocido	
Condición de Leishmaniasis	Positivo	Diagnostico clínico	
		Serología	
	Negativo	Desconocido	
Parejas sexuales en su vida	<2		
	>2		
Contacto sexual con trabajadoras sexuales	Si		
	No		
Antecedente de actividad homosexual	Si		
	No		
Consumo de drogas intravenosa	Si		
	No		
Recibió lactancia materna	Si		
	No		
Duración de lactancia materna	<2 años		
	>2 años		
Visito alguna de estas ciudades	<b>Trapezio andino</b>		
	Quillabamba	Apurimac	
	Cuzco	Huancavelica	
	Junín	Huanuco	
	Ayacucho	Huamanga	
	Costa	Pisco	
		Chincha	
	Selva	Iquitos	
	Otras ciudades		



## Anexo 10

Base de datos referentes al Diagnóstico de Estrongyloidiosis

Nº DE PACIENTES	SEXO	EDAD	PROCEDENCIA	POSITIVIDAD PARÁSITO	HTLV I/II
1	M	71	Piura	+	-
2	M	44	Lima	+	-
3	F	31	Ayacucho	+	-
4	M	27	Junín	+	-
5	M	54	Huanuco	+	-
6	M	29	Junín	+	+
7	M	58	Lima	+	-
8	M	20	Junín	+	-
9	F	18	Junín	+	-
10	F	35	Junín	+	-
11	M	29	Junín	+	-
12	M	12	Junín	+	-
13	M	17	Junín	+	-
14	F	8	Junín	+	-
15	F	39	Junín	+	-
16	F	55	Junín	+	-
17	F	14	Lima	-	-
18	F	25	Huanuco	-	-
19	F	33	Lima	-	-
20	M	26	Ayacucho	-	-
21	M	7	Ancash	-	-
22	M	31	Lambayeque	-	-
23	M	68	Lima	-	-
24	M	20	Apurimac	-	-
25	M	15	Lima	-	-
26	F	40	Cajamarca	-	-

## Anexo 11

### Diagnóstico de Estrongyloidosis

#### Método del Baermann modificado

##### **I. Material Biológico:**

Muestras de heces

##### **II. Procedimiento:**

1. Colocar sobre la copa un colador con un retazo de gasa.
2. Colocar aproximadamente 8 a 10 gr de heces sobre la gasa.
3. Entibiar el suero fisiológico a 37°C, colocarlo en la copa de plástico y dejar el sistema a temperatura ambiente por 30 minutos para que las larvas atraídas por la temperatura sedimenten en el fondo de la copa.
4. Con una pipeta pasteur se tomó una muestra del sedimento del fondo de la copa.
5. Se colocó una gota de esta muestra sobre una placa petri pequeña.
6. Se observó al microscopio con el objetivo de 100x la presencia de larvas con extremo puntiagudo

##### Reconocimiento al microscopio:

<u>Larva rhabditoide:</u>	<u>Larva filariforme:</u>
Cápsula bucal poco profunda, corta	Cápsula bucal poco profunda
Esófago tipo rhabditoide, con la presencia de bulbo esofágico	Esófago largo, no presenta bulbo esofágico
Extremo terminal puntiagudo	Extremo terminal puntiagudo
Longitud de aprox. 250 µm de largo	Longitud de aprox. 500 - 700 µm



## Anexo 12

Base de datos referentes al Diagnóstico de Leishmaniosis

Nº DE PACIENTES	SEXO	EDAD	PROCEDENCIA	POSITIVIDAD PARÁSITO	HTLV I/II
1	F	53	Ayacucho	-	-
2	M	49	Ayacucho	+	-
3	M	25	Junín	-	-
4	M	63	Cajamarca	-	-
5	M	48	Lima	+	-
6	M	19	Abancay	-	-
7	M	12	Junín	-	-
8	M	43	Apurímac	+	-
9	F	20	San Martín	-	-
10	F	28	Loreto	-	-
11	F	20	Amazonas	-	-
12	M	37	Madre de dios	-	-
13	M	53	Arequipa	-	-
14	M	15	Madre de dios	-	-
15	F	75	Cajamarca	-	-
16	F	19	Cajamarca	+	-
17	F	32	Cajamarca	-	-

## Anexo 13

### Diagnóstico de Leishmaniosis

#### Método del Frotis

##### **I. Material Biológico:**

Laminas con frotis de tejido

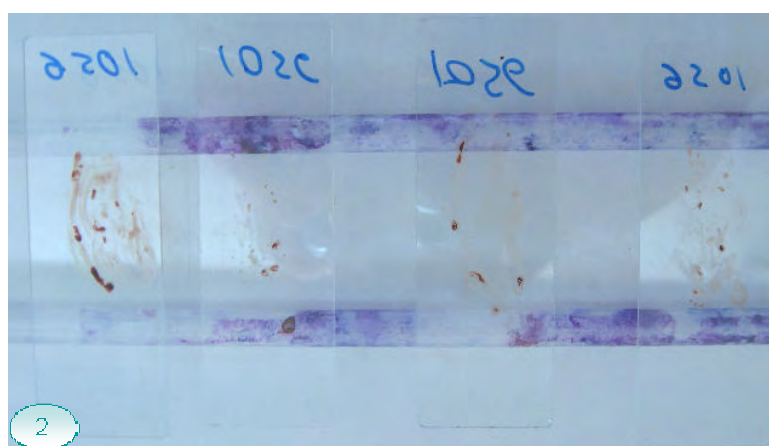
##### **II. Procedimiento:**

1. Con la ayuda de una hoja de bisturí de primer uso raspar los bordes de la herida tratando de recuperar tejido y no sangre
2. Sobre la lámina portaobjeto, previamente desengrasada, extender el tejido recuperado con la hoja de bisturí.
3. Dejar secar el frotis para luego fijar con metanol por un periodo de 2 minutos.
4. Colorear la muestra con colorante Giemsa diluido 1: 10 por un periodo de 25 a 30 minutos.
5. Enjuagar con agua de caño y esperar a que la lámina se seque.
6. Añadir una gota de aceite de inmersión y observar al microscopio con objetivo de 1000x

#### Reconocimiento al microscopio:

Se observa un cuerpo ovoideo que contiene un núcleo y un kinetoplasto visible, teñidos por el colorante Giemsa, este es el estadio amastigote de *Leishmania sp.*

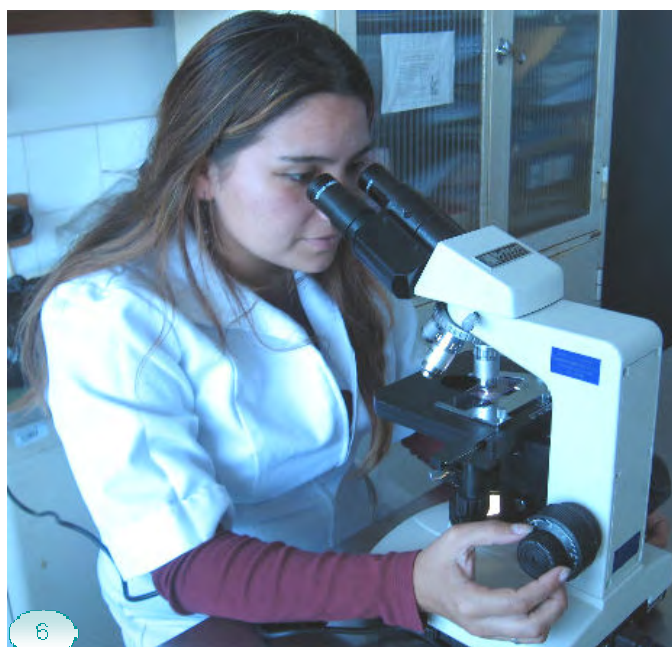








5



6

## Anexo 14

Base de datos referentes al Diagnóstico de Tripanosomiosis

CODIGO PACIENTE	SEXO	EDAD	PROCEDENCIA	POSITIVIDAD PARÁSITO	HTLV I/II
1	M	45	Lima	+	-
2	M	40	Lima	+	-
3	M	18	Ancash	+	-
4	M	21	Lima	+	-
5	F	57	Cerro de Pasco	+	-
6	M	22	Lima	+	-
7	M	45	Lima	+	-
8	M	44	Cuzco	+	-
9	M	19	Lima	+	-
10	M	41	Lima	+	-
11	M	56	Lima	+	-
12	F	13	Tacna	+	-
13	M	55	Cajamarca	+	-
14	F	22	Bolivia	+	-
15	M	26	Ancash	+	-
16	M	28	Lima	+	-
17	M	41	Lima	+	-
18	M	23	Lima	+	-
19	M	32	Lima	+	-
20	M	42	Lima	+	-
21	M	32	Lima	+	-
22	M	79	Arequipa	+	-
23	F	41	Lima	+	-
24	M	39	Lima	+	-
25	M	29	Cajamarca	+	-
26	M	30	Amazonas	+	-
27	M	24	Lima	+	-
28	M	28	Lima	+	-
29	F	39	Lima	+	+
30	M	40	Lima	+	-
31	F	31	Lima	+	-
32	M	27	Lima	+	-
33	M	38	Lima	+	+/-
34	F	25	Lima	+	-
35	M	41	Lima	+	-
36	M	37	Lima	+	+
37	F	28	Lima	+	-
38	M	23	Lima	+	-



CODIGO PACIENTE	SEXO	EDAD	PROCEDENCIA	POSITIVIDAD PARÁSITO	HTLV I/II
39	F	25	Lima	+	-
40	F	35	Lima	+	-
41	M	39	Lima	+	-
42	F	54	Lima	+	-
43	M	42	Lima	+	-
44	F	36	Lima	+	-
45	F	27	Lima	+	-
46	F	42	Lima	-	-
47	F	45	Ancash	-	-
48	F	58	Ica	-	-
49	F	13	Huancayo	-	-
50	M	28	Lima	-	-
51	M	23	Lima	-	-
52	M	55	Cuzco	-	-
53	F	41	Lima	-	-
54	F	56	Lima	-	-
55	F	47	Lima	-	-
56	F	23	Lima	-	-
57	M	53	Lima	-	-
58	M	30	Ancash	-	-
59	M	60	Arequipa	-	-
60	M	11	Lima	-	-
61	M	39	Piura	-	-
62	F	49	Lima	-	-
63	M	49	Ancash	-	-
64	F	36	Lima	-	-
65	M	75	Cajamarca	-	-
66	M	69	Lima	-	-
67	M	31	Lima	-	-
68	M	27	Arequipa	-	-
69	M	29	Lima	-	-
70	M	27	Lima	-	-
71	F	50	Arequipa	-	-
72	F	31	Piura	-	-
73	M	29	Lima	-	-
74	M	36	Lima	+	-
75	M	48	Lima	-	-
76	M	31	Ayacucho	-	-

## Anexo 15

### Diagnóstico de HTLV-I/II

#### Técnica de ELISA indirecta

#### **I. Material Biológico:**

Muestras de suero de los pacientes correspondientes a cada parasitosis (Estrongyloidiosis, Leishmaniosis y Tripanosomiosis).

#### **II. Procedimiento:**

1. Los reactivos y las muestras se colocaron a temperatura ambiente media hora antes del inicio de la prueba.
2. Se añadió 80µl de diluyente y 20 µl de la muestra de suero de cada paciente. En cada placa se colocan un control negativo, un control positivo para HTLV-I, un control positivo para HTLV-II y un blanco
3. Se incubó a 37°C por 60 minutos
4. Se aspiró los pocillos y se adicionó 200 µl de la solución de lavado, se dejó reposar por 60 segundos y se volvió a repetir el proceso de lavado por 4 veces.
5. Se adicionó 100 µl de conjugado a cada pocillo excepto al blanco
6. Se incubó a 37°C por 60 minutos.
7. Luego, se aspiró los pocillos y se adicionó 200 µl de la solución de lavado, se dejó reposar por 60 segundos. Este proceso de lavado se repitió 4 veces.
8. Se colocó 100 µl de sustrato TMB a cada pocillo excepto al blanco.
9. Posteriormente, se incubó a 37°C por 60 minutos.
10. Finalmente se adicionó 100 µl de la solución de parada H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M.
11. Se leyó la absorbancia de las placas de Elisa a 450nm.

## Anexo 16

### Diagnóstico de HTLV-I/II

#### Técnica de Inmunoblot

##### **I. Material Biológico:**

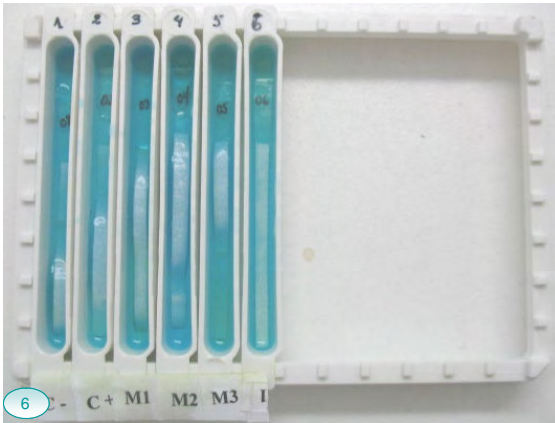
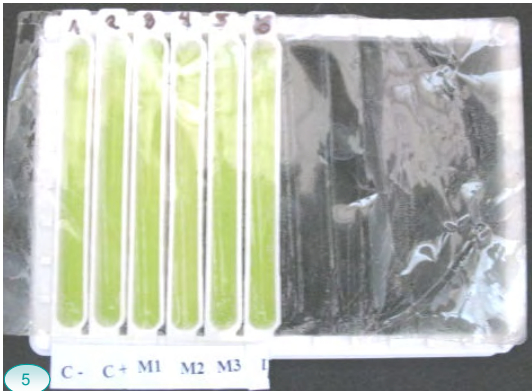
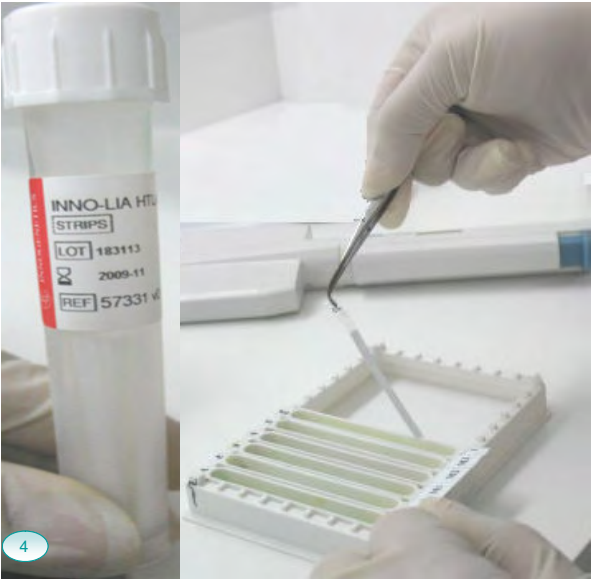
Muestras de suero de los pacientes positivos a la prueba de ELISA HTLV-I/II

##### **II. Procedimiento:**

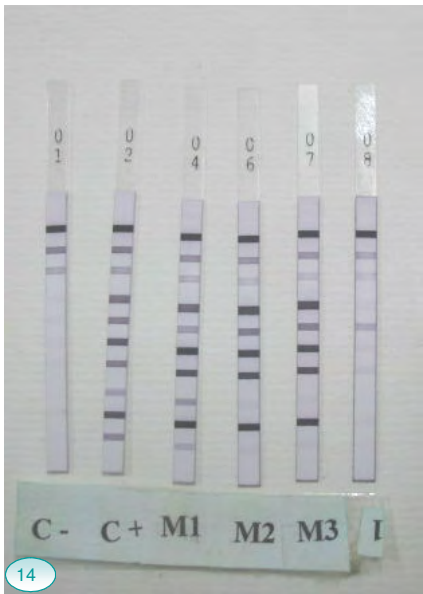
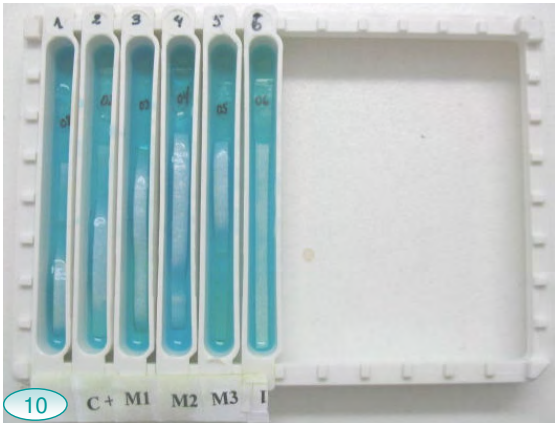
1. Los reactivos y las muestras se colocaron a temperatura ambiente media hora antes del inicio de la prueba.
2. Se colocó sobre el soporte 6 canaletas y se agregó 1000µl de diluyente de muestra a cada canaleta de ensayo.
3. Se añadió 10 µl de la muestra de suero de cada paciente a cada canaleta. Cada muestra de suero previamente se agitó en el vórtex, para homogenizar la muestra. Asimismo, se colocó un control negativo y un control positivo para HTLV-I/II.
4. Con una pinza punta fina estéril, con la membrana hacia arriba se colocaron las tiras en cada canaleta, de manera que queden totalmente sumergidas. Luego, se cubrió las canaletas con un sellador adhesivo.
5. Se incubó por 16 horas a temperatura ambiente en el shaker a una velocidad inferior a 100rpm.
6. Cada tira de ensayo se lavó con 1000 µl de solución de lavado y se colocó en el shaker por 5 minutos. Se repitió este procedimiento 3 veces.
7. Se aspiró el contenido de cada canaleta.
8. Luego, se adicionó 1000 µl de la solución de conjugado a cada canaleta y se incubó durante 30 minutos en el shaker.

9. Se aspiró el contenido de cada canaleta
10. Cada tira de ensayo fue lavada con 1000 µl de solución de lavado y se colocó en el shaker por 5 minutos. Se repitió este procedimiento 3 veces.
11. Posteriormente; se colocó 1000 µl de la solución de sustrato en cada canaleta se incubó por un período de 30 minutos en el shaker.
12. Se aspiró el contenido de cada canaleta.
13. Luego; se adicionó 1000 µl de la solución de parada y se incubó por 30 minutos.
14. Utilizando las pinzas se retiró las tiras de cada canaleta de ensayo y se colocó las membranas hacia arriba sobre papel absorbente.
15. Las tiras fueron secadas con una secadora de aire tibio durante un minuto aproximadamente.
16. Las tiras fueron almacenadas en condiciones de oscuridad.









## Anexo 17

### Cuadro de SPSS Anova para saber si hay diferencias significativas de acuerdo al edad

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Estrongyloidiosis- edad	Between Groups	1,240	7	0,177	0,649	0,711
	Within Groups	4,914	18	0,273		
	Total	6,154	25			
Leishmaniosis- edad	Between Groups	2,196	6	0,366	2,745	0,076
	Within Groups	1,333	10	0,133		
	Total	3,529	16			
Tripanosomiosis- edad	Between Groups	1,056	6	0,176	0,710	0,643
	Within Groups	17,102	69	0,248		
	Total	18,158	75			

## Anexo 18

**Cuadro de SPSS Anova para saber si hay diferencias significativas de acuerdo al sexo**

		ANOVA				
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Estrongyloidiosis	Between Groups	0,004	1	0,004	0,015	0,904
	Within Groups	6,150	24	0,256		
	Total	6,154	25			
Leishmaniosis	Between Groups	0,102	1	0,102	0,516	0,484
	Within Groups	2,957	15	0,197		
	Total	3,059	16			
Tripanosomiosis	Between Groups	0,271	1	0,271	1,120	0,293
	Within Groups	17,887	74	0,242		
	Total	18,158	75			



## Anexo 19

### Cuadro de SPSS de correlacion de Pearson: Estrongyloidiosis – HTLV

Correlations			
		Positivos Estrongyloidiosis	Positivos a HTLV-Estrong
Positivos a Estrongyloidiosis	Pearson Correlation	1	0,158
	Sig. (2-tailed)		<b>0,440</b>
	N	26	26
Positivos a HTLV-Estrongyloidiosis	Pearson Correlation	0,158	1
	Sig. (2-tailed)	0,440	
	N	26	26

### Cuadro de SPSS de correlacion de Pearson: Tripanosomiosis – HTLV

Correlations			
		Positivos Tripanosomiosis	Positivos a HTLV-Tripanosomiosis
Postivos a Tripanosomiosis	Pearson Correlation	1	0,133
	Sig. (2-tailed)		<b>0,253</b>
	N	76	76
Positivos a HTLV-Tripanosomiosis	Pearson Correlation	0,133	1
	Sig. (2-tailed)	0,253	
	N	76	76